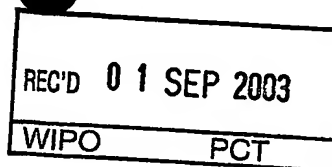


FI/FR 03/01849
Rec'd PCT/PTO 17 DEC 2004

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 17 FEV. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

BEST AVAILABLE COPY

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr





26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI





N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 W / 260599

REMISE DES PIÈCES DATE 19 JUIN 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 19 JUIN 2002		NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Vos références pour ce dossier (facultatif) 37218			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
2 NATURE DE LA DEMANDE		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N° _____ Date ____/____/____	
ou demande de certificat d'utilité initiale		N° _____ Date ____/____/____	
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/> N° _____ Date ____/____/____	
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
Nouveaux dérivés de 3-(4-oxo-4H-chromen-2yl)-(1H)-quinoléin-4-ones, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ Pays ou organisation _____ N° _____ Date ____/____/____ <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
5 DEMANDEUR		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
Nom ou dénomination sociale		LES LABORATOIRES SERVIER	
Prénoms			
Forme juridique			
N° SIREN		
Code APE-NAF		
Adresse	Rue	12, Place de La Défense	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex
Pays		FRANCE	
Nationalité		FRANCAISE	
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00	
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)			

REMISE DES PIÈCES DATE 15 JUIN 2002 LIEU 75 INPI PARIS N° D'ENREGISTREMENT 0207536 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI 00 540 W / 260899	
Vos références pour ce dossier : (facultatif)		37218	
<input checked="" type="checkbox"/> MANDATAIRE			
Nom		GIUDICELLI	
Prénom		Cathy	
Cabinet ou Société		LES LABORATOIRES SERVIER	
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel			
Adresse	Rue	12, Place de La Défense	
	Code postal et ville	92415	COURBEVOIE Cedex
N° de téléphone (facultatif)		01.55.72.60.00	
N° de télécopie (facultatif)		01.55.72.72.13	
Adresse électronique (facultatif)			
<input checked="" type="checkbox"/> INVENTEUR (S)			
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée	
<input checked="" type="checkbox"/> RAPPORT DE RECHERCHE		Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)	
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non	
<input checked="" type="checkbox"/> RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence):	
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes			
<input checked="" type="checkbox"/> SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)  Cathy GIUDICELLI, Ingénieur Brevets		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 	

La présente invention concerne de nouveaux dérivés de 3-(4-oxo-4*H*-chromén-2-yl)-(1*H*)-quinoléin-4-ones, leur procédé de préparation, les compositions pharmaceutiques qui les contiennent ainsi que leur utilisation en tant qu'anti-cancéreux.

5 Les besoins de la thérapeutique anticancéreuse exigent le développement constant de nouveaux agents antitumoraux, dans le but d'obtenir des médicaments à la fois plus actifs et mieux tolérés.

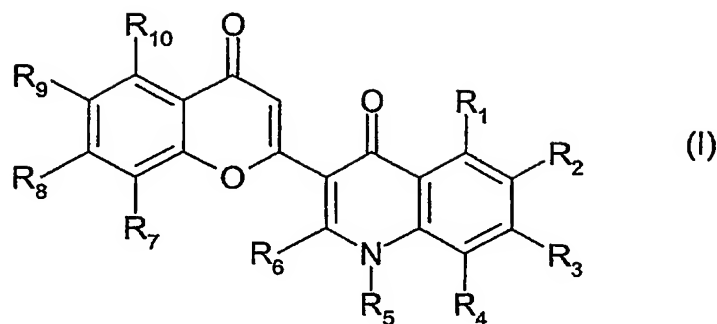
Les composés de l'invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, présentent des propriétés antitumorales très intéressantes.

10 Ils ont, d'une part, un effet pro-apoptotique, une efficacité indépendante de l'expression de p53, pRb et Bcl-2 et un effet anti-angiogénique marqué, et d'autre part, une synergie avec l'action d'un grand nombre d'agents thérapeutiques cytostatiques sans qu'existe aucune hématotoxicité additionnelle ni d'une façon générale des manifestations d'intolérance.

15 Ces propriétés font des composés de l'invention à la fois des adjuvants très efficaces et bien tolérés des chimiothérapies, et des agents susceptibles de maintenir et prolonger les effets de ces chimiothérapies lorsqu'elles sont suspendues pour différentes raisons d'intolérance, fin de cure, suspension en raison d'une chirurgie, etc.

20 De par leurs propriétés, les composés de l'invention peuvent être associés avantageusement à l'ensemble des traitements cytotoxiques actuellement en usage, mais aussi aux radiothérapies, dont ils n'augmentent pas la toxicité, et aux diverses hormonothérapies à visée anticancéreuses (sein et prostate).

Plus spécifiquement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₈, R₉ et R₁₀, identiques ou différents, représentent chacun un groupement choisi parmi hydrogène, hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, arylalkoxy dans lequel le groupement alkoxy est (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et alkoxycarbonylalkoxy dans lequel chacun des groupements alkoxy est (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- R₅ représente un groupement choisi parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle et hétéroaryle,
- R₇ représente un groupement choisi parmi hydrogène, hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié et cycloalkyle (C₃-C₇), ou bien R₇ représente un hétérocycle azoté ou oxygéné,

leurs isomères optiques lorsqu'ils existent, leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable ainsi que leurs hydrates et leurs solvates.

Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, oxalique, méthanesulfonique, benzènesulfonique, camphorique.

Par groupement aryle, on entend phényle, biphényle, naphthyle, ou tétrahydronaphthyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupements, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou

ramifié, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, amino (substitué éventuellement par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), nitro, ou alkylènedioxy (C_1-C_2).

5 Par groupement hétéroaryle, on entend un groupement de 5 à 12 chaînons, soit monocyclique aromatique, soit bicyclique dont l'un au moins des cycles possède un caractère aromatique, et contenant un, deux ou trois hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote ou soufre, étant entendu que l'hétéroaryle peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupements, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou amino (substitué éventuellement par un ou plusieurs groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié). Parmi 10 les groupements hétéroaryle, on peut citer à titre non limitatif les groupements thiényle, pyridyle, furyle, pyrrolyle, imidazolyle, oxazolyle, isoxazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, quinolyle, isoquinolyle, pyrimidinyle.

15 Par hétérocycle azoté, on entend un groupement monocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 7 chaînons, contenant un atome d'azote, et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aminoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié dans lequel le groupement amino est éventuellement substitué par un ou deux 20 groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.

Les hétérocycles azotés préférés sont les groupements pipéridyle et tétrahydropyridyle éventuellement substitués.

25 Par hétérocycle oxygéné, on entend un groupement monocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 7 chaînons, contenant un atome d'oxygène, et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aminoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié dans lequel le groupement amino est éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.

Un aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels R_5 représente un groupement aryle.

Un autre aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels R_7 représente un atome d'hydrogène.

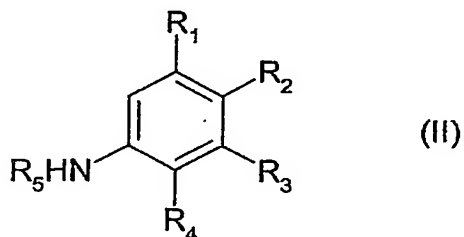
- 5 Un autre aspect avantageux de l'invention concerne les composés de formule (I) pour lesquels R_7 représente un hétérocycle azoté éventuellement substitué.

Les composés préférés de formule (I) sont ceux pour lesquels R_5 représente un groupement phényle et R_7 représente un atome d'hydrogène ou un groupement 1,2,3,6-tétrahydro-4-pyridyle substitué.

- 10 Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer plus particulièrement :

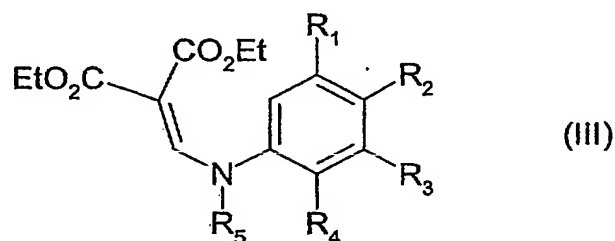
- la 3-(5-hydroxy-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1*H*-quinoléin-4-one,
- la 3-[5,7-diméthoxy-8-(1-méthyl-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1*H*-1,4-dihydroquinoléin-4-one,
- la 3-(5,7-dihydroxy-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1*H*-1,4-
- 15 dihydroquinoléin-4-one,
- et la 3-[5,7-dihydroxy-8-(1-méthyl-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1*H*-1,4-dihydroquinoléin-4-one.

L'invention s'étend également à un procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on met en réaction un composé de formule (II) :



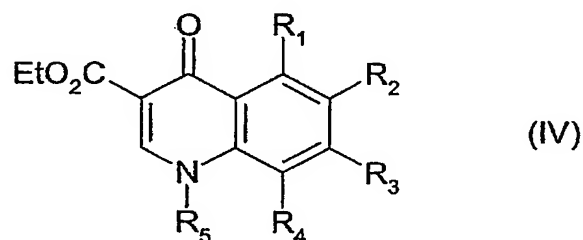
dans lequel R_1, R_2, R_3, R_4 et R_5 sont tels que définis dans la formule (I),

avec de l'éthoxyméthylène malonate de diéthyle, pour conduire au composé de formule (III) :



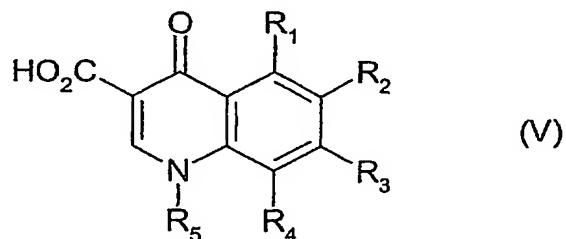
5 dans lequel R_1, R_2, R_3, R_4 et R_5 sont tels que définis précédemment, et Et représente le groupe éthyle,

que l'on cyclise dans des conditions acides, pour conduire au composé de formule (IV) :



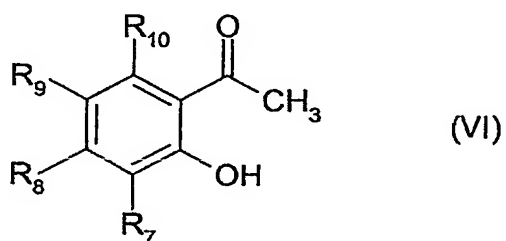
dans lequel R_1, R_2, R_3, R_4 et R_5 et Et sont tels que définis précédemment,

10 que l'on saponifie, pour conduire au composé de formule (V) :



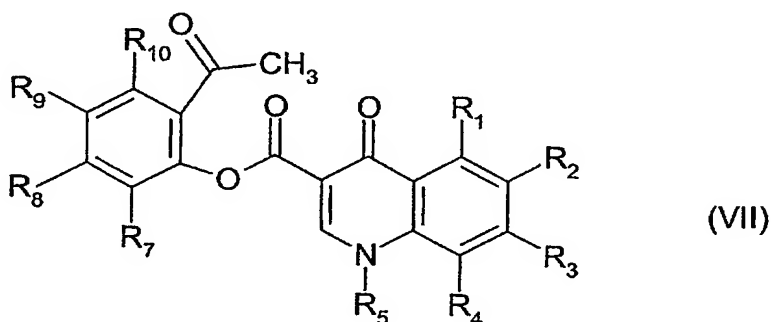
dans lequel R_1, R_2, R_3, R_4 et R_5 sont tels que définis précédemment,

que l'on transforme en chlorure d'acide par action de chlorure de thionyle, puis que l'on met en réaction avec le composé de formule (VI) :



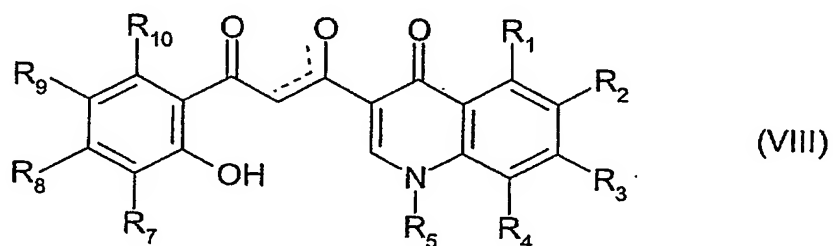
5 dans lequel R_7, R_8, R_9 et R_{10} sont tels que définis dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (VII) :




dans lequel $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$ et R_{10} sont tels que définis précédemment,

que l'on soumet à l'action d'une base, pour conduire au composé de formule (VIII) :



dans lequel $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$ et R_{10} sont tels que définis précédemment,

et  signifie que le composé est obtenu selon les molécules sous la forme d'un mélange céto-énolique,

5 que l'on soumet ensuite à des conditions acides pour conduire au composé de formule (I), que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification, dont on sépare, le cas échéant, les isomères optiques selon une technique classique de séparation, et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

10 Les composés de formule (I) pour lesquels un ou plusieurs des substituants R_1 à R_4 et R_6 à R_{10} représentent un groupement hydroxy, peuvent également être obtenus par clivage des composés de formule (I) pour lesquels le ou les substituants correspondants représentent un groupement alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.

15 Les composés de formule (I) pour lesquels un ou plusieurs des substituants R_1 à R_4 et R_6 à R_{10} représentent un groupement alkoxy-carbonylalkoxy ou arylalkoxy, peuvent également être obtenus à partir des composés de formule (I) pour lesquels le ou les substituants correspondants représentent un groupement hydroxy.

Les composés de la présente invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, présentent des propriétés antitumorales très intéressantes, qui les rendent utiles dans le traitement des cancers.

20 Ils peuvent également être utilisés en association thérapeutique avec un autre anticancéreux tel que, par exemple, le paclitaxel, le tamoxifène et ses dérivés, le cisplatine et ses analogues, l'irinotécan et ses métabolites, les divers alkylants dont le chef de file est le cyclophosphamide, l'étoposide, les vincaalcaloïdes, la doxorubicine et autres anthracyclines, les nitrosourées.

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I) avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et appropriés. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale (intraveineuse, intramusculaire ou sous-cutanée), nasale, les comprimés simples ou dragéifiés, les comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, les suspensions buvables, etc.

La posologie utile est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient et les traitements éventuellement associés. Cette posologie varie de 0,5 mg à 2 g par 24 heures en une ou plusieurs prises.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes préparatoires connus.

Les structures des composés décrits dans les exemples ont été déterminées selon les techniques spectrométriques usuelles (infrarouge, RMN, spectrométrie de masse).

EXEMPLE 1 : 3-(7-Méthoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Stade A : *N-N-diphénylaminométhylènemalonate de diéthyle :*

A 10 mmoles de diphénylamine sont ajoutées 10 mmoles d'éthoxyméthylènemalonate de diéthyle, puis le mélange est porté à 140-150 °C pendant 5 h. Après retour à température ambiante, le solide formé est rincé avec 100 mL d'éther diéthylique et recristallisé dans l'hexane pour conduire au produit attendu sous la forme d'un solide brun.

Point de fusion : 146-148 °C.

SM (IE, m/z) : 339,9 (M^+).

Stade B : 4-Oxo-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylate d'éthyle :

A 10 mmoles du composé obtenu au stade précédent sont ajoutés 13,3 g d'acide polyphosphorique. Le mélange (qui devient progressivement liquide) est ensuite porté à 150-160 °C pendant 45 min, puis refroidi à 90 °C. Après hydrolyse, le milieu est neutralisé à l'aide d'une solution de NaOH à 10 % pour conduire après isolement au produit attendu.

IR (lames NaCl, cm^{-1}) : 1733 ($\nu\text{C=O}$), 1610 ($\nu\text{C=C}$), 1645 ($\nu\text{C=O}$), 690 ($\nu\text{C-Har}$).

SM (IE, m/z) : 293,3 (M^+).

Stade C : Acide 4-oxo-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylique :

A 10 mmoles du composé obtenu au stade précédent en solution dans le méthanol sont ajoutés 38 mL d'une solution de NaOH 2M. Le mélange réactionnel est ensuite porté au reflux du méthanol pendant 10 h, puis le solvant est éliminé sous vide. Au résidu obtenu est ajoutée de l'eau, puis le mélange est neutralisé par une solution de HCl 4M. Le solide gris obtenu est lavé à l'eau, puis séché pour conduire au produit attendu.

Point de fusion : 210-213 °C.

IR (KBr, cm^{-1}) : 3320 (νOH acide), 1733 ($\nu\text{C=O}$), 1610 ($\nu\text{C=C}$), 1645 ($\nu\text{C=O}$), 690 ($\nu\text{C-Har}$).

SM (IE, m/z) : 265,3 (M^+).

Stade D : 4-Oxo-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléine-3-carboxylate de (2-acétyl-5-méthoxy)phényle :

A 20 mmoles de chlorure de thionyle en solution dans le dichloroéthane, sont ajoutés, sous agitation, 10 mmoles du composé obtenu au stade précédent. Le milieu réactionnel est chauffé au reflux du solvant pendant 2 h, puis concentré sous vide et l'excès de chlorure de thionyle est éliminé par distillation sous vide avec entraînement à plusieurs reprises par du dichloroéthane.

Le chlorure d'acide ainsi obtenu (solide blanc) est ajouté par petites fractions à 6,7 mmoles de 2-hydroxy-4-méthoxyacétophénone commerciale en solution dans la pyridine. Après 12h d'agitation sous atmosphère inerte à température ambiante, le mélange réactionnel est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : CH₂Cl₂/MeOH : 95/5) pour conduire au produit attendu sous la forme d'une poudre jaune.

Point de fusion : 137-139 °C.

IR (KBr, cm⁻¹) : 2865 (νCH de OCH₃), 1740 (νC=O), 1655 (νC=O), 1590-1575 (νC=C).

SM (Electrospray, m/z) : 413,4 (M⁺).

Stade E : 3-[3-(2-Hydroxy-4-méthoxyphényl)-1,3-dioxoprop-1-yl]-1H-1-phényl-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Sous atmosphère inerte et à température ambiante, 12 mmoles de *tert*-butylate de potassium sont ajoutées lentement à 10 mmoles du composé obtenu au stade précédent en solution dans un mélange de diméthylformamide et de tétrahydrofurane (35/75). Le mélange réactionnel est agité pendant 2 h, puis versé sur une solution de 55 mL d'eau à 0°C contenant 1,3 mL d'acide chlorhydrique à 10 %. Le précipité obtenu est filtré, rincé abondamment à l'eau, puis séché. Le solide obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : CH₂Cl₂) pour conduire au produit attendu sous la forme d'un mélange céto-énolique.

Point de fusion : 228-230 °C.

Stade F : 3-(7-Méthoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

A 10 mmoles du composé obtenu au stade précédent en solution dans 25 mL d'acide acétique glacial sont ajoutés lentement 25 mL d'une solution d'acide acétique contenant 20% d'acide sulfurique. Il se forme un précipité jaune. Après 2h30 à température ambiante,

le mélange est versé sur de l'eau glacée (4°C). L'insoluble est filtré et rincé abondamment à l'eau pour conduire au produit attendu sous la forme d'une poudre blanche.

Point de fusion : 297 °C.

IR (cm⁻¹) : 2825 (νOCH₃), 1750 (νC=O), 1675 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

5 SM (Electrospray, m/z) : 396,1 (M⁺).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	72,63	4,63	3,39
Trouvé	72,46	4,57	3,27

10 **EXEMPLE 2 : 3-(7-Hydroxy-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1H-quinoléin-4-one :**

A 500 mmoles de phénol en solution dans 214 mL d'acide iodhydrique (solution aqueuse à 57 %) sont ajoutées, sous agitation, sous atmosphère inerte, et à l'abri de la lumière, 10 mmoles du composé de l'exemple 1. Le mélange réactionnel hétérogène est ensuite porté à 160°C pendant 15h. La solution, initialement jaune, vire à l'orange. Après retour à température ambiante, la solution est versée sur de la glace, et le précipité obtenu est rincé avec de l'eau, puis avec de l'éther diéthylique afin d'éliminer le phénol résiduel, pour conduire après recristallisation au produit attendu sous la forme d'une poudre jaune.

Point de fusion : 295-300 °C (acétone)

20 IR (cm⁻¹) : 3280 (νOH), 1770 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

SM (Electrospray, m/z) : 381,1 (M⁺).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	72,17	4,29	3,51
25 Trouvé :	72,37	4,37	3,55

EXEMPLE 3 : 3-(6-Méthoxy-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1*H*-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant, dans le stade D, la 2-hydroxy-4-méthoxyacétophénone par la 2-hydroxy-5-méthoxyacétophénone.

Point de fusion : 265°C.

IR (cm⁻¹) : 2830 (νOCH₃), 1740 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

SM (Electrospray, m/z) : 396,1 (M⁺).

Microanalyse élémentaire :

10		% C	% H	% N
	Calculé :	72,63	4,63	3,39
	Trouvé :	72,74	4,46	3,36

EXEMPLE 4 : 3-(5-Méthoxy-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1*H*-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant, dans le stade D, la 2-hydroxy-4-méthoxyacétophénone par la 2-hydroxy-6-méthoxyacétophénone.

Point de fusion : 271°C.

IR (cm⁻¹) : 2830 (νOCH₃), 1744 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

SM (Electrospray, m/z) : 396,1 (M⁺).

Microanalyse élémentaire :

		% C	% H	% N
	Calculé :	72,63	4,63	3,39
	Trouvé :	72,46	4,57	3,27

EXEMPLE 5 : 3-(5,7-Diméthoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Stade A : 2,4-Diméthoxy-6-hydroxyacétophénone :

A 10 mmoles de phloroacétophénone monohydratée en solution dans l'acétone sont
ajoutées, en une seule fois, 14,5 mmoles de K_2CO_3 . Sous atmosphère inerte, 20 mmoles de
sulfate de diméthyle sont ensuite additionnées sur une période de 30 min et le mélange
réactionnel est porté au reflux de l'acétone pendant 12 h. Après retour à température
ambiante, le mélange est versé sur de l'eau pour conduire à une suspension blanche qui est
alors filtrée. La poudre blanche obtenue est lavée, puis recristallisée dans du méthanol pour
conduire au produit attendu.

Point de fusion : 80-81°C (méthanol).

Stade B : 3-(5,7-Diméthoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant, dans
le stade D, la 2-hydroxy-4-méthoxyacétophénone par le composé obtenu au stade A
précédent.

Point de fusion : 282°C.

IR (cm^{-1}) : 2825 (νOCH_3), 1744 ($\nu C=O$), 1655 ($\nu C=O$), 1570-1590 ($\nu C=C$).

SM (Electrospray, m/z) : 425,45 (M^+).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	70,42	4,77	3,16
Trouvé :	70,33	4,76	3,26

EXEMPLE 6 : 3-(5-Hydroxy-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1*H*-quinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 2 à partir du composé de l'exemple 4.

5 Point de fusion : >300 °C (acétone)

IR (cm⁻¹) : 3200 (νOH), 1770 (νC=O), 1635 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

SM (Electrospray, m/z) : 381,1 (M⁺).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
10 <i>Calculé :</i>	72,17	4,29	3,51
<i>Trouvé :</i>	72,33	4,40	3,65

EXEMPLE 7 : 3-(5-Hydroxy-7-méthoxy-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1*H*-quinoléin-4-one :

15 A 10 mmoles du composé de l'exemple 5 en suspension dans le dichlorométhane sont ajoutées pendant 15 min, sous atmosphère inerte et à l'abri de la lumière, 11 mmoles de BBr₃ (en solution 1M dans le dichlorométhane), entraînant la formation d'un précipité jaune. Le mélange réactionnel est fortement agité à température ambiante pendant 6 heures, puis refroidi à 0°C. De l'éthanol est alors ajouté et la solution est concentrée sous vide. Le résidu obtenu est ensuite versé sur une solution hydro-alcoolique (50 %), puis le milieu est vigoureusement agité pendant 10 minutes. Le précipité obtenu est filtré et rincé
20 avec de l'eau, puis avec de l'éther diéthylique, pour conduire après recristallisation au produit attendu sous la forme d'une poudre beige.

Point de fusion : 295-296°C (acétone)

IR (cm⁻¹) : 3224 (νOH), 1780 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

25 SM (Electrospray, m/z) : 411,41 (M⁺).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	72,99	4,16	3,40
Trouvé :	72,70	4,10	3,45

5 **EXEMPLE 8 :** 3-(4-Oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1*H*-quinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant, dans le stade D, la 2-hydroxy-4-méthoxyacétophénone par l'acétophénone.

Point de fusion : 327-328°C.

SM (Electrospray, m/z) : 365,4 (M⁺).

10 Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	78,89	4,14	3,83
Trouvé :	78,60	4,10	3,60

15 **EXEMPLE 9 :** 3-[5,7-Diméthoxy-8-(1-méthyl-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1*H*-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Stade A : 4-(2,4-Diméthoxy-6-hydroxy-5-méthylcarbonylphényl)-1-méthyl-1,2,5,6-tétrahydropyridine:

A 10 mmoles du composé obtenu au stade A de l'exemple 5 en solution dans l'acide acétique glacial, sont ajoutées lentement, de manière à ne pas dépasser 25 °C, 11,5 mmoles
 20 de 1-méthylpipéridin-4-one. Lorsque l'addition est terminée, on fait barboter un courant d'acide chlorhydrique gazeux pendant 1 h 40, puis le mélange réactionnel est chauffé à une température comprise entre 95 et 100°C pendant 5 h. L'acide acétique est éliminé par distillation sous vide, puis l'huile résiduelle reprise de l'eau et extraite à l'éther diéthylique. La phase aqueuse est rendue basique par addition d'une solution de NaOH à
 25 40 %. Le précipité obtenu est filtré, rincé abondamment à l'eau et recristallisé dans l'éther de pétrole pour conduire au produit attendu.

Point de fusion : 143-144°C.

IR (KBr, cm^{-1}) : 3400-3200 (νOH), 2843 (νOCH_3), 1680 ($\nu\text{C=O}$), 1655 ($\nu\text{C=C}$).

SM (IE, m/z) : 291 (M^+).

Stade B : 3-[5,7-Diméthoxy-8-(1-méthyl-1,2,5,6-tétrahydropyridinyl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant, dans le stade D, la 2-hydroxy-4-méthoxyacétophénone par le composé obtenu au stade A précédent.

Point de fusion : 248-250°C (acétone).

IR (cm^{-1}) : 2835 (νOCH_3), 1755 ($\nu\text{C=O}$), 1675 ($\nu\text{C=O}$), 1570-1590 ($\nu\text{C=C}$).

SM (Electrospray, m/z) : 520,6 (M^+).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	73,28	5,10	5,22
Trouvé :	73,83	5,42	5,38

EXEMPLE 10 : 3-(5,7-Dihydroxy-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 2 à partir du composé de l'exemple 5.

Point de fusion : 365-368°C (acétone).

IR (cm^{-1}) : 3224 (νOH), 1780 ($\nu\text{C=O}$), 1655 ($\nu\text{C=O}$), 1570-1590 ($\nu\text{C=C}$).

SM (Electrospray, m/z) : 397,4 (M^+).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	72,54	3,80	3,52
Trouvé :	72,20	4,01	3,33

EXEMPLE 11 : [2-(4-Oxo-1-phényl-1*H*-1,4-dihydroquinoléin-3-yl)-4*H*-1-benzopyran-7-yloxy]acétate d'éthyle :

A 10 mmoles du composé de l'exemple 2 en suspension dans l'acétone sont ajoutées lentement 20 mmoles de carbonate de potassium, puis 20 mmoles de bromoacétate d'éthyle. Le mélange est porté au reflux du solvant pendant 2 h 30, puis, après retour à température ambiante, versé sur de l'eau. L'insoluble obtenu est filtré et rincé abondamment à l'eau pour conduire au produit attendu sous la forme d'un solide blanc.

Point de fusion : 330°C.

IR (cm⁻¹) : 1744 (νC=O), 1680 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

SM (Electrospray, m/z) : 467,48 (M⁺).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	71,94	4,53	3,00
Trouvé :	71,70	4,77	3,40

EXEMPLE 12 : 3-[5,7-Diméthoxy-8-(1-méthyl-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl]-1-méthyl-1*H*-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Stade A : *N*-phénylaminométhylènemalonate de diéthyle :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans le stade A de l'exemple 1, en remplaçant la diphénylamine par l'aniline.

Point de fusion : 46-48°C (hexane).

SM (IE, m/z) : 263 (M⁺).

Stade B : *N-Méthyl-N-phénylaminométhylènemalonate de diéthyle* :

A 10 mmoles du composé obtenu au stade précédent en solution dans le tétrahydrofurane sont ajoutées, lentement (par petites portions) et sous atmosphère inerte, 12 mmoles de NaH à 95 %, puis, au goutte à goutte, 30 mmoles d'iodométhane. Le mélange réactionnel est ensuite maintenu sous agitation, à température ambiante et sous atmosphère inerte, pendant 12 h. 1 mL de méthanol est ajouté pour neutraliser l'excès d'hydru de sodium. La solution est ensuite concentrée sous vide, puis de l'eau est ajoutée à l'huile résiduelle obtenue. Après extraction par le dichlorométhane, les phases organiques rassemblées sont séchées, filtrées et concentrées sous pression réduite pour conduire au produit attendu sous la forme d'une huile incolore.

SM (IE, m/z) : 276 (M^+).

Stade C : 3-[5,7-Diméthoxy-8-(1-méthyl-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-méthyl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les stades B à F de l'exemple 1 en remplaçant, au stade B, le composé obtenu au stade A de l'exemple 1 par le composé obtenu au stade B précédent, et en remplaçant, au stade D, la 2-hydroxy-4-méthoxyacétophénone par le composé obtenu au stade A de l'exemple 9.

Point de fusion : 289-291°C (acétone).

IR (cm^{-1}) : 2835 (νOCH_3), 1755 ($\nu C=O$), 1675 ($\nu C=O$), 1570-1590 ($\nu C=C$).

SM (Electrospray, m/z) : 458,5 (M^+).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	70,73	5,72	6,11
Trouvé :	70,25	5,48	5,78

EXEMPLE 13 : 3-[5,7-Diméthoxy-8-[1-(4-fluorobenzyl)-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Stade A : 1-(4-Fluorobenzyl)pipéridin-4-one :

5 A 10 mmoles de chlorhydrate de pipéridin-4-one monohydratée et 20 mmoles de triéthylamine en solution dans le dichlorométhane sont additionnées lentement 10 mmoles de chlorure de 4-fluorobenzyle, puis le mélange réactionnel est porté au reflux du solvant pendant 48 h sous forte agitation. Après retour à température ambiante, de l'eau est ajoutée, puis, une fois décantée, la phase organique est séchée, filtrée et concentrée sous
10 vide pour conduire au produit attendu sous la forme d'une huile orange.

SM (IE, m/z) : 207,2 (M^+).

Stade B : 4-(3-Acétyl-4,6-diméthoxy-2-hydroxyphényl)-1-(4-fluorobenzyl)-1,2,5,6-tétrahydropyridine :

15 A 10 mmoles du composé obtenu au stade A de l'exemple 5 en solution dans l'acide acétique glacial sont ajoutées lentement, de manière à ne pas dépasser 25 °C, 11 mmoles du composé obtenu au stade A précédent. Lorsque l'addition est terminée, un courant d'acide chlorhydrique traverse la solution pendant 2 h, puis le mélange réactionnel est chauffé à une température comprise entre 95 et 100 °C pendant 5 h. L'acide acétique est éliminé par distillation sous vide, puis de l'eau est ajoutée à l'huile résiduelle obtenue.
20 Après extraction par l'éther diéthylique, la phase aqueuse est rendue basique par une solution de NaOH à 40 %. Le précipité obtenu est filtré, rincé abondamment à l'eau et recristallisé dans un mélange éther / acétate d'éthyle (90/10) pour conduire au produit attendu sous la forme d'un solide beige.

Point de fusion : 147-150°C.

25 IR (KBr, cm^{-1}) : 3400-3200 (νOH), 2871 (νCH de OCH_3), 1633 ($\nu\text{C=O}$), 1655 ($\nu\text{C=C}$), 1350-1100 ($\nu\text{C-F}$).

SM (IE, m/z) : 385,4 (M^+).

Stade C : 3-[5,7-Diméthoxy-8-[1-(4-fluorobenzyl)-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 en remplaçant, au stade D, la 2-hydroxy-4-méthoxyacétophénone par le composé obtenu au stade B précédent.

Point de fusion : 218-219°C (acétone).

IR (cm^{-1}) : 2835 (νOCH_3), 1755 ($\nu\text{C=O}$), 1655 ($\nu\text{C=O}$), 1570-1590 ($\nu\text{C=C}$).

SM (Electrospray, m/z) : 614,66 (M^+).

EXEMPLE 14 : 3-[5,7-Dihydroxy-8-(1-méthyl-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

10 mmoles du composé de l'exemple 9 sont dispersées dans du chlorure de pyridinium, puis le mélange est porté à 180°C, en tube scellé, pendant 12 heures. Refroidi à 100°C, le mélange réactionnel est ensuite versé sur de l'eau et le pH est ajusté à 7-8 à l'aide d'une solution d'hydrogénocarbonate de sodium à 10 % (le pH est initialement de 1). L'insoluble est séparé par filtration et rincé par de l'eau pour conduire au produit attendu.

Point de fusion : >250°C.

IR (cm^{-1}) : 3330 (νOH), 1785 ($\nu\text{C=O}$), 1665 ($\nu\text{C=O}$), 1570-1590 ($\nu\text{C=C}$).

SM (Electrospray, m/z) : 492,5 (M^+).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	72,94	5,12	5,87
Trouvé :	73,16	4,91	5,69

EXEMPLE 15 : 3-[5,7-Diméthoxy-8-(1-benzyl-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les exemples B à C de l'exemple 13, en remplaçant, au stade B, le composé obtenu au stade A de l'exemple 13 par la 1-benzylpipéridin-4-one.

Point de fusion : 248-249°C (acétone).

IR (cm⁻¹) : 2830 (νCH de OCH₃), 1765 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

SM (Electrospray, m/z) : 596,9 (M⁺).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	76,49	5,41	4,69
Trouvé :	76,06	5,03	4,93

EXEMPLE 16 : 3-[5,7-Dihydroxy-8-(1-benzyl-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 14 à partir du composé de l'exemple 15.

Point de fusion : 230-231°C (acétone).

IR (cm⁻¹) : 3340 (νOH), 1752 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

SM (Electrospray, m/z) : 568,6 (M⁺).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	76,04	4,96	4,93
Trouvé :	76,39	5,41	5,22

EXEMPLE 17 : 3-[5,7-Dihydroxy-8-[1-(4-fluorobenzyl)-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl]-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1*H*-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 14 à partir du composé de l'exemple 13.

Point de fusion : 197-198°C (acétone).

IR (cm⁻¹) : 3245 (νOH), 1775 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

SM (Electrospray, m/z) : 586,6 (M⁺).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
<i>Calculé</i> :	73,71	4,64	4,78
<i>Trouvé</i> :	73,20	4,28	4,34

EXEMPLE 18 : 3-[5,7-Diméthoxy-8-[1-(4-méthoxybenzyl)-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl]-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1*H*-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 13 en remplaçant, au stade A, le chlorure de 4-fluorobenzyle par le chlorure de 4-méthoxybenzyle.

Point de fusion : 232-235°C (acétone).

IR (cm⁻¹) : 2845 (νOCH₃), 1750 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

SM (Electrospray, m/z) : 626,7 (M⁺).

EXEMPLE 19 : 3-[5,7-Diméthoxy-8-(1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1*H*-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

A 10 mmoles du composé de l'exemple 18 en suspension dans l'acide acétique glacial sont ajoutés, sous atmosphère inerte, 0,9 mg (10 % en masse) de Pd/C. Le mélange réactionnel est porté à 70°C et agité sous atmosphère d'hydrogène à la pression atmosphérique pendant

5 h. Le milieu réactionnel est ensuite filtré sur célite, puis lavé avec du méthanol. Les solvants sont éliminés par distillation sous vide. Au résidu obtenu est ajoutée de l'eau dont le pH est ajusté à 8-9. L'extraction par le mélange CH_2Cl_2 / MeOH (90/10) conduit au produit attendu sous la forme d'un solide blanc.

5 Point de fusion : 251-253°C (éther diéthylique / acétone).

IR (cm^{-1}) : 3387 ($\nu\text{N-H}$), 2880 (νOCH_3), 1780 ($\nu\text{C=O}$), 1655 ($\nu\text{C=O}$), 1570-1590 ($\nu\text{C=C}$).

SM (Electrospray, m/z) : 506,5 (M^+).

Microanalyse élémentaire :

		% C	% H	% N
10	Calculé :	73,50	5,17	5,53
	Trouvé :	73,12	5,58	4,98

EXEMPLE 20 : 3-[5,7-Diméthoxy-8-(1-isopropyl-1,2,5,6-tétrahydropyridinyl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1H-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans les exemples B à C de l'exemple 13, en remplaçant, au stade B, le composé obtenu au stade A de l'exemple 13 par la N-isopropylpipéridin-4-one.

Point de fusion : 248-249°C (acétone).

IR (cm^{-1}) : 2850 (νOCH_3), 1755 ($\nu\text{C=O}$), 1650 ($\nu\text{C=O}$), 1570-1590 ($\nu\text{C=C}$).

SM (Electrospray, m/z) : 548,6 (M^+).

20 Microanalyse élémentaire :

		% C	% H	% N
	Calculé :	74,43	5,88	5,11
	Trouvé :	73,78	5,23	5,78

EXEMPLE 21 : 3-[7-(4-Bromobenzoyloxy)-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1*H*-quinoléin-4-one :

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 11 à partir du composé de l'exemple 2, en remplaçant le bromoacétate d'éthyle par le chlorure de 4-bromobenzyle.

5 *IR* (cm⁻¹) : 1744 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

SM (Electrospray, m/z) : 549,4 (M⁺).

Microanalyse élémentaire :

	% C	% H	% N
Calculé :	67,65	3,66	2,54
10 Trouvé :	66,95	4,21	2,44

EXEMPLE 22 : 3-[5,7-Diméthoxy-8-[1-(2-diméthylaminoéthyl)-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl]-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1*H*-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

15 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 13, en remplaçant, au stade A, le chlorure de 4-fluorobenzyle par la 2-chloro-N,N-diméthyléthylamine.

EXEMPLE 23 : 3-[5,7-Dihydroxy-8-[1-(2-diméthylaminoéthyl)-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl]-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1*H*-1,4-dihydroquinoléin-4-one :

20 Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 2, à partir du composé de l'exemple 22.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES COMPOSES DE L'INVENTION

EXEMPLE 24 : Étude *in vitro* de la cytotoxicité propre des dérivés de l'invention

Onze lignées cellulaires provenant de cancers de différentes origines et localisations (poumon, sein, prostate, colon, sang, vessie, peau, ovaire, cerveau) sont maintenues en culture pour étudier les différents composés, en comparaison à la substance de référence.

Ces cellules sont incubées pendant 96 heures avec différentes concentrations des dérivés de l'invention.

L'activité cytotoxique *in vitro* est déterminée par le test au MTT [bromure de 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium] tel que décrit par Carmichael dans Cancer Res. - 1987 ; 47 (4) : 936-942.

Cette activité est exprimée en IC_{50} , c'est-à-dire en concentration qui inhibe de 50 % la prolifération des cellules tumorales.

Dans ce modèle, les dérivés de l'invention possèdent une activité cytotoxique propre, sur une ou plusieurs lignées de cellules tumorales.

A titre d'exemple, le composé de l'exemple 9 présente une activité cytotoxique sur 8 des 11 lignées testées (IC_{50} comprise entre 2 et 10 μM suivant la lignée cellulaire utilisée).

Le composé de l'exemple 14 présente, lui, une IC_{50} comprise entre 0,05 et 0,25 μM , sur 5 des 11 lignées testées.

EXEMPLE 25 : Effet synergique des dérivés de l'invention en combinaison avec des anticancéreux connus *in vitro*

Trois lignées cellulaires sensibles à trois anticancéreux sont utilisées : des cellules de cancer du sein en association au traitement par le tamoxifène (TXL), des cellules de cancer

du poudon en association au traitement par le cisplatine (CDDP), des cellules de cancer du colon en association au traitement par le SN38, métabolite du CPT-11 (irinotécan).

Les cellules tumorales sont incubées pendant 96 heures avec cinq concentrations différentes de chacun des dérivés de l'invention et cinq concentrations de chacun des anticancéreux en association.

L'activité cytotoxique *in vitro* est déterminée le test au MTT cité à l'exemple 24.

L'analyse des données est réalisée selon la méthode de Chou et Talabay, publiée dans Trends Pharmaceutical Sci. - 1983 ; 4 : 450.

Les dérivés de l'invention montrent un effet synergique avec les différents anticancéreux testés, c'est-à-dire qu'ils renforcent l'activité cytotoxique de l'anticancéreux administré simultanément.

A titre d'exemple, les composés des exemples 14 et 16 montrent un effet synergique, aussi bien avec le paclitaxel qu'avec le cisplatine.

EXEMPLE 26 : Effet apoptotique des dérivés de l'invention

L'apoptose est un mécanisme naturel qui permet à l'organisme humain de se débarrasser de cellules anormales comme les cellules cancéreuses.

L'étude des effets pro-apoptotiques des dérivés de l'invention est réalisée sur une lignée de cancer de la prostate (LN Cap). Les cellules ont été incubées pendant des durées variant de 8 à 96 heures à la concentration de l'IC₅₀.

Le test TUNEL était ensuite pratiqué selon la méthode décrite par Sgonc dans Trends Genetics - 1994 ; 10 : 41.

Les dérivés de l'invention sont capables d'induire une apoptose dont le maximum d'intensité se présente à des temps différents selon les dérivés.

Les dérivés de l'invention diffèrent des substances antérieurement décrites par leur capacité d'induire une apoptose plus précocement. A titre d'exemple, le composé de l'exemple 6 induit précocement (8 heures) une apoptose très importante.

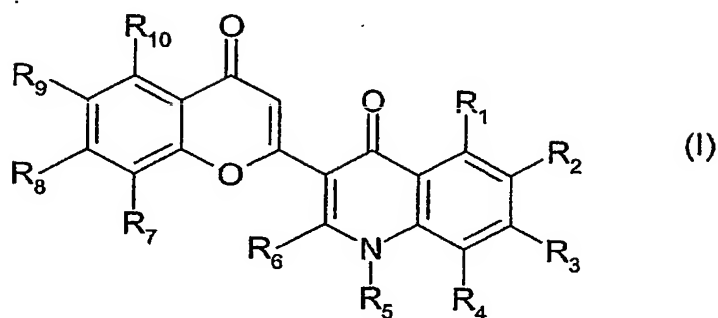
EXEMPLE 27 : Composition pharmaceutique

Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg

Composé de l'exemple 9	10 g
Hydroxypropylcellulose	2 g
Amidon de blé	10 g
Lactose	100 g
Stéarate de magnésium	3 g
Talc	3 g

REVENDICATIONS

1. Composé de formule (I) :



dans laquelle :

- 5
 - R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₈, R₉ et R₁₀, identiques ou différents, représentent chacun un groupement choisi parmi hydrogène, hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, arylalkoxy dans lequel le groupement alkoxy est (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, et alkoxycarbonylalkoxy dans lequel chacun des groupements alkoxy est (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- 10
 - R₅ représente un groupement choisi parmi alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, aryle et hétéroaryle,
 - R₇ représente un groupement choisi parmi hydrogène, hydroxy, alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié et cycloalkyle (C₃-C₇), ou bien R₇ représente un hétérocycle azoté ou oxygéné,
- 15 ses isomères optiques lorsqu'ils existent, ses sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable ainsi que ses hydrates et ses solvates,

étant entendu que par groupement aryle, on entend phényle, biphénylyle, naphtyle, ou tétrahydronaphtyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupements, identiques ou différents, choisis parmi les atomes

d'halogène et les groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, amino (substitué éventuellement par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié), nitro, ou alkylènedioxy (C_1-C_2),

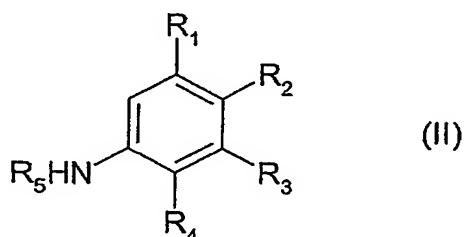
- 5 par groupement hétéroaryle, on entend un groupement de 5 à 12 chaînons, soit monocyclique aromatique, soit bicyclique dont l'un au moins des cycles possède un caractère aromatique, et contenant un, deux ou trois hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote ou soufre, étant entendu que l'hétéroaryle peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou groupements, identiques ou différents, choisis parmi les atomes
- 10 d'halogène et les groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, polyhalogénoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, ou amino (substitué éventuellement par un ou plusieurs groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié),

- par hétérocycle azoté, on entend un groupement monocyclique, saturé ou insaturé, de 5 à 7 chaînons, contenant un atome d'azote, et éventuellement substitué par un ou plusieurs
- 15 groupements choisis parmi hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aminoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié dans lequel le groupement amino est éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié,

- et par hétérocycle oxygéné, on entend un groupement monocyclique, saturé ou insaturé, de
- 20 5 à 7 chaînons, contenant un atome d'oxygène, et éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements choisis parmi hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, arylalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, aminoalkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié dans lequel le groupement amino est éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.

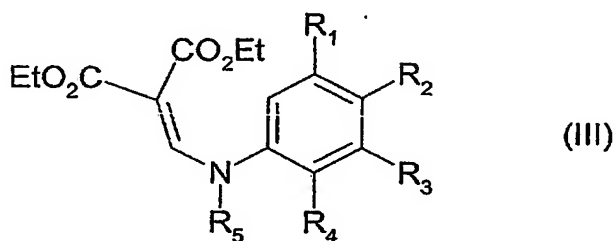
- 25 2. Composé de formule (I) selon la revendication 1 tel que R_5 représente un groupement aryle.

3. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 tel que R₇ représente un atome d'hydrogène.
4. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 ou 2 tel que R₇ représente un hétérocycle azoté éventuellement substitué.
5. Composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 tel que R₅ représente un groupement phényle et R₇ représente un atome d'hydrogène ou un groupement 1,2,3,6-tétrahydro-4-pyridyle substitué.
6. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est la 3-(5-hydroxy-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1*H*-quinoléin-4-one.
7. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est la 3-[5,7-diméthoxy-8-(1-méthyl-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1*H*-1,4-dihydroquinoléin-4-one.
8. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est la 3-(5,7-dihydroxy-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl)-1-phényl-1*H*-1,4-dihydroquinoléin-4-one.
9. Composé de formule (I) selon la revendication 1 qui est la 3-[5,7-dihydroxy-8-(1-méthyl-1,2,5,6-tétrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl]-1-phényl-1*H*-1,4-dihydroquinoléin-4-one.
10. Procédé de préparation des composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on met en réaction un composé de formule (II) :



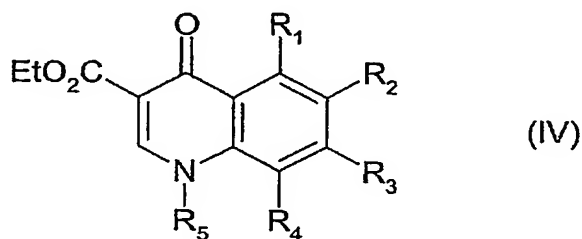
dans lequel R_1, R_2, R_3, R_4 et R_5 sont tels que définis dans la formule (I),

avec de l'éthoxyméthylène malonate de diéthyle, pour conduire au composé de formule (III) :



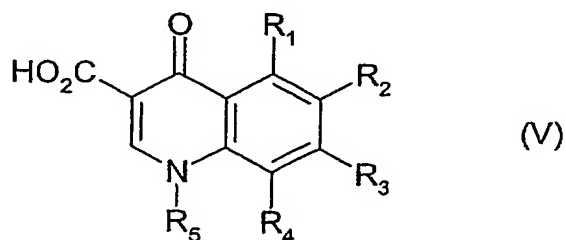
5 dans lequel R_1, R_2, R_3, R_4 et R_5 sont tels que définis précédemment, et Et représente le groupe éthyle,

que l'on cyclise dans des conditions acides, pour conduire au composé de formule (IV) :



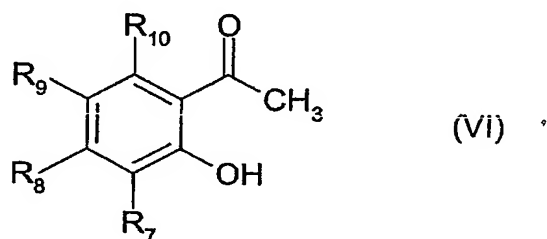
dans lequel R_1, R_2, R_3, R_4 et R_5 et Et sont tels que définis précédemment,

10 que l'on saponifie, pour conduire au composé de formule (V) :



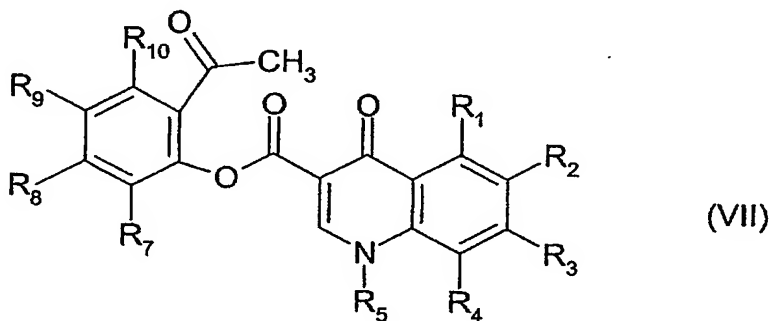
dans lequel R_1, R_2, R_3, R_4 et R_5 sont tels que définis précédemment,

que l'on transforme en chlorure d'acide par action de chlorure de thionyle, puis que l'on met en réaction avec le composé de formule (VI) :



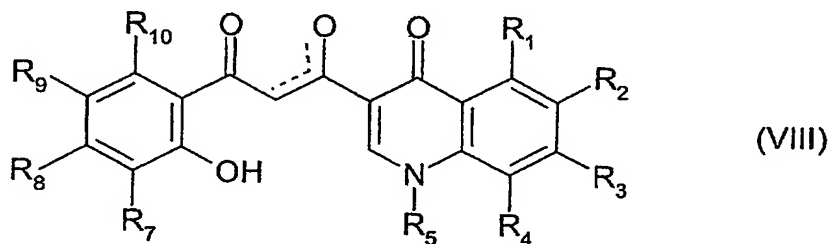
5 dans lequel R_7, R_8, R_9 et R_{10} sont tels que définis dans la formule (I),

pour conduire au composé de formule (VII) :




dans lequel $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$ et R_{10} sont tels que définis précédemment,

que l'on soumet à l'action d'une base, pour conduire au composé de formule (VIII) :



dans lequel $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9$ et R_{10} sont tels que définis précédemment,

et  signifie que le composé est obtenu selon les molécules sous la forme d'un mélange céto-énolique,

que l'on soumet ensuite à des conditions acides pour conduire au composé de formule (I),
5 que l'on purifie, le cas échéant, selon une technique classique de purification, dont on sépare, le cas échéant, les isomères optiques selon une technique classique de séparation, et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

- 10 11. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 9, en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.
12. Composition pharmaceutique selon la revendication 11 utile en tant que médicament anticancéreux.



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg

75800 Paris Cedex 08

Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11 235*02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1. / 2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

OB 113 W / 260399

Vos références pour ce dossier (facultatif)	37218
--	-------

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL	0207536
------------------------------	---------

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)
Nouveaux dérivés de 3-(4-oxo-4H-chromen-2-yl)-(1H)-quinoléin-4-ones, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.

LE(S) DEMANDEUR(S) :
LES LABORATOIRES SERVIER
12, Place de La Défense
92415 COURBEVOIE Cedex
FRANCE

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).

Nom	BRION
-----	-------

Prénoms	Jean-Daniel
---------	-------------

Adresse	Rue	76, rue du Château
---------	-----	--------------------

	Code postal et ville	95320 SAINT LEU LA FORET (France)
--	----------------------	-----------------------------------

Société d'appartenance (facultatif)	
-------------------------------------	--

Nom	ISRAEL
-----	--------

Prénoms	Lucien
---------	--------

Adresse	Rue	36, rue Mont Thabor
---------	-----	---------------------

	Code postal et ville	75001 PARIS (France)
--	----------------------	----------------------

Société d'appartenance (facultatif)	
-------------------------------------	--

Nom	LE RIDANT
-----	-----------

Prénoms	Alain
---------	-------

Adresse	Rue	47-47 bis, boulevard du Commandant Charcot
---------	-----	--

	Code postal et ville	92200 NEUILLY SUR SEINE (France)
--	----------------------	----------------------------------

Société d'appartenance (facultatif)	
-------------------------------------	--

**DATE ET SIGNATURE(S)
DU (DES) DEMANDEUR(S)
OU DU MANDATAIRE**
(Nom et qualité du signataire)
Courbevoie, le 4 juillet 2002

Cathy GIUDICELLI
Ingénieur Brevets



BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ
Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11 235*02

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 2. / 2..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 250899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		37218	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0207536	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de 3-(4-oxo-4H-chromen-2-yl)-(1H)-quinoléin-4-ones, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent.			
LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		HARPEY	
Prénoms		Catherine	
Adresse	Rue	135, rue du Ranelagh	
	Code postal et ville	75016	PARIS (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		RABHI	
Prénoms		Chérif	
Adresse	Rue	163, rue de Paris	
	Code postal et ville	93260	LES LILAS (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		KALOUN	
Prénoms		El Bachir	
Adresse	Rue	43, avenue de la Belle Heaumière	
	Code postal et ville	95800	CERGY SAINT CHRISTOPHE (France)
Société d'appartenance (facultatif)			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Courbevoie, le 4 juillet 2002 Cathy GIUDICELLI Ingénieur Brevets			

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire. Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

PCT Application

FR0301849



10/519208

DTIS Rec'd PCT/PTO 11 7 DEC 2004

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

I, ADRIAN PAUL BROWN, M.A., M.I.L., M.I.T.I., declare

1. That I am a citizen of the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, residing at 5 Gilbert Road, London, SE11 4NZ.
2. That I am well acquainted with the French and English languages.
3. That the attached is a true translation into the English language of the certified copy of French Patent Application No. 02 07536 filed on 19 June 2002.
4. That all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements are made with the knowledge that wilful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such wilful false statements may jeopardise the validity of the patent application in the United States of America or any patent issuing thereon.

DECLARED THIS *8th* DAY OF OCTOBER 2004

A.P. Brown

A P BROWN

10/519208

DT15 Doc'd PCT/PTO 11.7 DEC 2004

F R E N C H R E P U B L I C

INPI

NATIONAL INSTITUTE
FOR INDUSTRIAL
PROPERTY

PATENT OF INVENTION

UTILITY CERTIFICATE - CERTIFICATE OF ADDITION

OFFICIAL COPY

The Director General of the National Institute for Industrial Property certifies that the attached document is the true certified copy of an application for an Industrial Property Right filed at the Institute.

Issued in Paris, 17 FEB. 2003

For the Director General of the
National Institute for Industrial Property,
The Head of the Patents Department

(signature)

Martine PLANCHE

NATIONAL
INSTITUTE FOR
INDUSTRIAL
PROPERTY

NATIONAL PUBLIC INSTITUTION

DB 267/141102

HEAD OFFICE

26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Telephone: 33 (0)1 53 04 53 04
Facsimile: 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

CREATED BY LAW NO. 51-444 OF 19th APRIL 1951

INPI

National
Institute for
Industrial Property
26bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Telephone: 01 53 04 53 04
Facsimile: 01 42 94 86 54

PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE
Intellectual Property Code - Book VI

cerfa
No. 11354*01

REQUEST FOR GRANT 1/2

Reserved for INPI

This form is to be completed legibly in black ink DB 540 W /260899

DEPOSITION OF DOCUMENTS DATE 19 JUNE 2002 PLACE 75 INPI PARIS NATIONAL REGISTRATION NO. GIVEN BY THE INPI 0207536 FILING DATE GIVEN BY THE INPI 19 JUNE 2002		1 NAME AND ADDRESS OF THE APPLICANT OR OF THE AUTHORISED AGENT TO WHOM CORRESPONDENCE MUST BE ADDRESSED LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE	
Your references for this file (optional) 37218			
Confirmation of a deposit by facsimile		<input type="checkbox"/> No. given by INPI to the facsimile	
2 NATURE OF THE APPLICATION		Mark one of the following 4 boxes	
Patent application		<input checked="" type="checkbox"/>	
Application for a Utility Certificate		<input type="checkbox"/>	
Divisional application		<input type="checkbox"/>	
<i>Initial patent application</i> <i>or initial utility certificate application</i>		No.	Date
Conversion of a European Patent Application		<input type="checkbox"/>	
<i>Initial patent application</i>		No.	Date
3 TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) New 3-(4-oxo-4H-chromen-2-yl)-(1H)-quinolin-4-one compounds, a process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them.			
4 DECLARATION OF PRIORITY OR REQUEST FOR THE BENEFIT OF THE FILING DATE OF A PRIOR FRENCH APPLICATION		Country or organisation Date No. Country or organisation Date No. Country or organisation Date No. <input type="checkbox"/> If there are other priorities, mark the box and use the "Continuation" form	
5 APPLICANT		<input type="checkbox"/> If there are other Applicants, mark the box and use the "Continuation" form	
Surname or company name		LES LABORATOIRES SERVIER	
Forenames			
Legal nature			
SIREN No.			
APE-NAF Code			
Address	Street	12, Place de La Défense	
	Postal code and town	92415	COURBEVOIE Cedex
Country		FRANCE	
Nationality		FRENCH	
Telephone no. (optional)		01.55.72.60.00	
Facsimile no. (optional)		01.55.72.72.13	
E-mail address (optional)			

INPINational
Institute for
Industrial Property

First filing

**PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE**

REQUEST FOR GRANT 2/2

Reserved for INPI

DEPOSITION OF DOCUMENTS			
DATE 19 JUNE 2002			
PLACE 75 INPI PARIS			
NATIONAL REGISTRATION NO. GIVEN BY THE INPI 0207536		DB 540 W /260899	
Your references for this file: (optional)		37218	
6 AUTHORISED AGENT			
Surname		GIUDICELLI	
Forename		Cathy	
Practice or company		LES LABORATOIRES SERVIER	
No. of standing power of attorney and/or of contractual bond			
Address	Street	12, Place de La Défense	
	Postal code and town	92415	COURBEVOIE Cedex
Telephone no. (optional)		01.55.72.60.00	
Facsimile no. (optional)		01.55.72.72.13	
E-mail address (optional)			
7 INVENTOR(S)			
The inventors are the Applicants		<input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No In this case, supply a separate designation of inventorship	
8 SEARCH REPORT		For a patent application only (including division and conversion)	
immediate drawing up or deferred drawing up		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	
Payment of the fees in instalments		Payment in three instalments, for natural persons only <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
9 REDUCTION IN FEES		For natural persons only <input type="checkbox"/> Requested for the first time for this invention (attach a notice of non-imposition) <input type="checkbox"/> Requested prior to this deposit (attach a copy of the admissibility decision for this invention or indicate its reference)	
If you have used the "Continuation" form, indicate the number of pages attached			
10 SIGNATURE OF THE APPLICANT OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory) (signature) Cathy GIUDICELLI, Patent Engineer		STAMP OF THE PREFECTURE OR OF THE INPI (signature)	

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.

The present invention relates to new 3-(4-oxo-4*H*-chromen-2-yl)-(1*H*)-quinolin-4-one compounds, to a process for their preparation, to pharmaceutical compositions containing them and to their use as anti-cancer agents.

5 Anti-cancer therapeutic requirements call for the constant development of new anti-tumour agents with the aim of obtaining medicaments that are simultaneously more active and better tolerated.

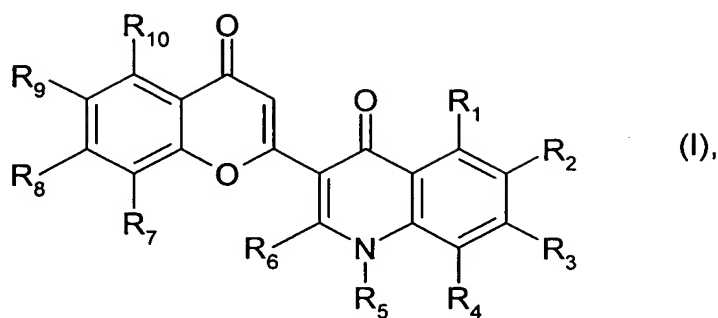
Besides the fact that the compounds of the invention are new, they have very valuable anti-tumour properties.

10 On the one hand, they have a pro-apoptotic effect, an efficacy which is independent of the expression of p53, pRb and Bcl-2 and a marked anti-angiogenic effect and, on the other hand, they have synergy of action with a large number of cytostatic therapeutic agents without there being any additional haematotoxicity or, in general, any signs of intolerance.

15 As a result of those properties, the compounds of the invention are highly efficacious, well-tolerated adjuvants to chemotherapies and, at the same time, agents that are capable of maintaining and prolonging the effects of those chemotherapies when the latter are discontinued for various reasons: intolerance, finishing a course of treatment, discontinuation for reasons of surgery etc..

20 By virtue of their properties, the compounds of the invention can be advantageously associated with all cytotoxic treatments currently in use as well as with radiotherapies (without increasing the toxicity thereof) and the various hormonal therapies aimed at combatting cancers (breast and prostate).

More specifically, the present invention relates to compounds of formula (I) :



wherein :

- R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₈, R₉ and R₁₀, which may be the same or different, each represent a group selected from hydrogen, hydroxy, linear or branched (C₁-C₆)alkoxy, linear or branched (C₁-C₆)alkyl, arylalkoxy in which the alkoxy group is linear or branched (C₁-C₆), and alkoxycarbonylalkoxy in which each of the alkoxy groups is linear or branched (C₁-C₆),
- R₅ represents a group selected from linear or branched (C₁-C₆)alkyl, aryl and heteroaryl,
- R₇ represents a group selected from hydrogen, hydroxy, linear or branched (C₁-C₆)alkoxy, linear or branched (C₁-C₆)alkyl and (C₃-C₇)cycloalkyl, or R₇ represents a nitrogen-containing or oxygen-containing heterocycle,

to optical isomers thereof when they exist, to addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid and to hydrates and solvates thereof.

Among the pharmaceutically acceptable acids there may be mentioned, without implying any limitation, hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphoric acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, lactic acid, pyruvic acid, malonic acid, succinic acid, glutaric acid, fumaric acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, ascorbic acid, oxalic acid, methanesulphonic acid, benzenesulphonic acid, camphoric acid.

An aryl group is understood to be phenyl, biphenyl, naphthyl or tetrahydronaphthyl, each of those groups being optionally substituted by one or more identical or different atoms or groups selected from halogen atoms and linear or branched (C₁-C₆)alkyl groups, hydroxy

groups, linear or branched (C₁-C₆)alkoxy groups, linear or branched (C₁-C₆)polyhaloalkyl groups, amino groups (optionally substituted by one or two linear or branched (C₁-C₆)alkyl groups), nitro groups and (C₁-C₂)alkylenedioxy groups.

5 A heteroaryl group is understood to be a 5- to 12-membered group which either is monocyclic and aromatic or is bicyclic with at least one of the rings being of aromatic character and which contains one, two or three hetero atoms selected from oxygen, nitrogen and sulphur, it being understood that the heteroaryl group may be optionally substituted by one or more identical or different atoms or groups selected from halogen atoms and linear or branched (C₁-C₆)alkyl groups, hydroxy groups, linear or branched (C₁-C₆)alkoxy groups, linear or branched (C₁-C₆)polyhaloalkyl groups and amino groups (optionally substituted by one or two linear or branched (C₁-C₆)alkyl groups). Among the heteroaryl groups there may be mentioned, without implying any limitation, thienyl, pyridyl, furyl, pyrrolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, quinolyl, isoquinolyl and pyrimidinyl groups.

15 A nitrogen-containing heterocycle is understood to mean a saturated or unsaturated, 5- to 7-membered monocyclic group containing a nitrogen atom and optionally substituted by one or more groups selected from hydroxy, linear or branched (C₁-C₆)alkoxy, linear or branched (C₁-C₆)alkyl, aryl-(C₁-C₆)alkyl in which the alkyl moiety is linear or branched and amino-(C₁-C₆)alkyl in which the alkyl moiety is linear or branched and in which the amino group is optionally substituted by one or two linear or branched (C₁-C₆)alkyl groups.

20 Nitrogen-containing heterocycles to which preference is given are optionally substituted piperidyl and tetrahydropyridyl groups.

25 An oxygen-containing heterocycle is understood to mean a saturated or unsaturated, 5- to 7-membered monocyclic group containing an oxygen atom and optionally substituted by one or more groups selected from hydroxy, linear or branched (C₁-C₆)alkoxy, linear or branched (C₁-C₆)alkyl, aryl-(C₁-C₆)alkyl in which the alkyl moiety is linear or branched and amino-(C₁-C₆)alkyl in which the alkyl moiety is linear or branched and in which the

amino group is optionally substituted by one or two linear or branched (C₁-C₆)alkyl groups.

An advantageous aspect of the invention relates to compounds of formula (I) wherein R₅ represents an aryl group.

5 Another advantageous aspect of the invention relates to compounds of formula (I) wherein R₇ represents a hydrogen atom.

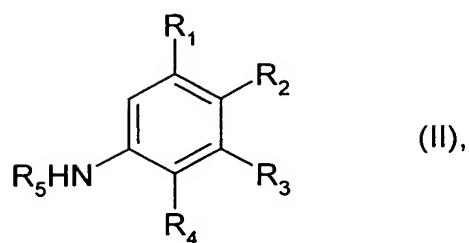
Another advantageous aspect of the invention relates to compounds of formula (I) wherein R₇ represents an optionally substituted nitrogen-containing heterocycle.

10 Preference is given to compounds of formula (I) wherein R₅ represents a phenyl group and R₇ represents a hydrogen atom or a substituted 1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridyl group.

Among the preferred compounds of the invention there may be mentioned, more especially :

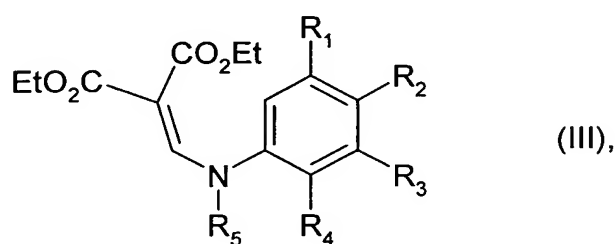
- 3-(5-hydroxy-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl)-1-phenyl-1*H*-quinolin-4-one,
- 3-[5,7-dimethoxy-8-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl]-1-phenyl-1*H*-1,4-dihydroquinolin-4-one,
- 3-(5,7-dihydroxy-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl)-1-phenyl-1*H*-1,4-dihydroquinolin-4-one
- and 3-[5,7-dihydroxy-8-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl]-1-phenyl-1*H*-1,4-dihydroquinolin-4-one.

20 The invention relates also to a process for the preparation of compounds of formula (I), which process is characterised in that a compound of formula (II) :



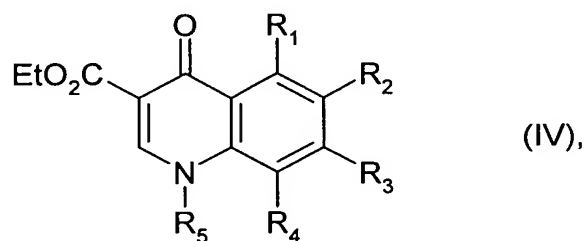
wherein R_1 , R_2 , R_3 , R_4 and R_5 are as defined for formula (I),

is reacted with diethyl ethoxymethylenemalonate to yield the compound of formula (III) :



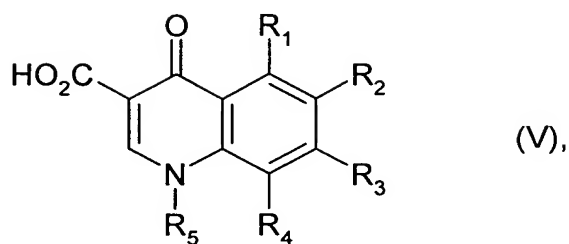
5 wherein R_1 , R_2 , R_3 , R_4 and R_5 are as defined hereinbefore and Et represents an ethyl group,

which is cyclised under acid conditions to yield the compound of formula (IV) :



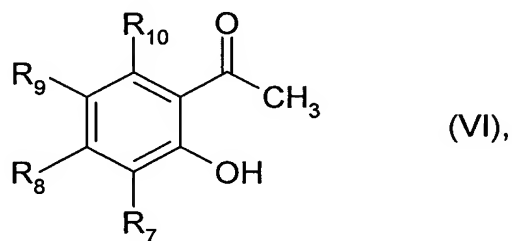
wherein R_1 , R_2 , R_3 , R_4 and R_5 and Et are as defined hereinbefore,

10 which is hydrolysed to yield the compound of formula (V) :



wherein R₁, R₂, R₃, R₄ and R₅ are as defined hereinbefore,

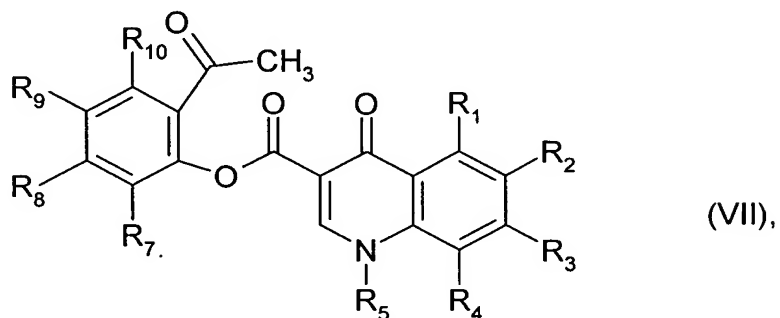
which is converted by the action of thionyl chloride into an acid chloride, which is then reacted with the compound of formula (VI) :



5

wherein R₇, R₈, R₉ and R₁₀ are as defined for formula (I),

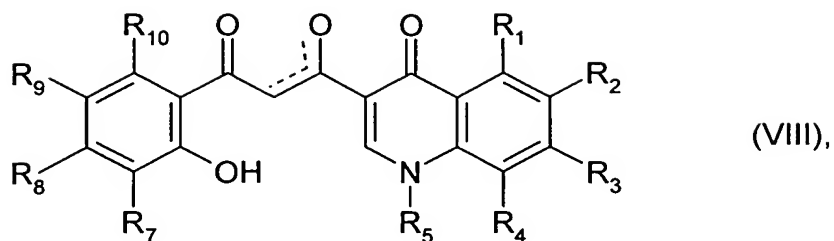
to yield the compound of formula (VII) :




wherein R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ and R₁₀ are as defined hereinbefore,

10

which is subjected to the action of a base to yield the compound of formula (VIII) :



wherein R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈, R₉ and R₁₀ are as defined hereinbefore,

and  indicates that the compound is obtained, depending on the molecules involved, in the form of a keto-enol mixture,

5 which is then subjected to acid conditions to yield the compound of formula (I), which is purified, if necessary, according to a conventional purification technique, which is separated, if necessary, into its optical isomers according to a conventional separation technique and which is converted, if desired, into its addition salts with a pharmaceutically acceptable acid.

10 Compounds of formula (I) wherein one or more of the substituents R₁ to R₄ and R₆ to R₁₀ represent(s) a hydroxy group may also be obtained by cleaving compounds of formula (I) wherein the corresponding substituent(s) represent(s) a linear or branched (C₁-C₆)alkoxy group.

15 Compounds of formula (I) wherein one or more of the substituents R₁ to R₄ and R₆ to R₁₀ represent(s) an alkoxycarbonylalkoxy or arylalkoxy group may also be obtained starting from compounds of formula (I) wherein the corresponding substituent(s) represent(s) a hydroxy group.

Besides the fact that they are new, the compounds of the present invention have very valuable anti-tumour properties, making them of use in the treatment of cancers.

They may also be used in therapeutic association with another anti-cancer agent such as, for example, paclitaxel, tamoxifen and its derivatives, cisplatin and its analogues, irinotecan and its metabolites, the various alkylating agents, the leading example of which is cyclophosphamide, etoposide, the vinca alkaloids, doxorubicin and other anthracyclines, and the nitrosoureas.

The invention relates also to pharmaceutical compositions comprising as active ingredient at least one compound of formula (I) together with one or more appropriate, inert, non-toxic excipients. Among the pharmaceutical compositions according to the invention there may be mentioned more especially those that are suitable for oral, parenteral (intravenous, intramuscular or sub-cutaneous) or nasal administration, tablets or dragées, sublingual tablets, capsules, lozenges, suppositories, creams, ointments, dermal gels, injectable preparations, drinkable suspensions etc..

The useful dosage can be adapted to the nature and severity of the disorder, the administration route, the age and weight of the patient and any associated treatments and ranges from 0.5 mg to 2 g per 24 hours in one or more administrations.

The following Examples illustrate the invention but do not limit it in any way.

The starting materials used are known products or are prepared according to known procedures.

The structures of the compounds described in the Examples were determined according to the usual spectrometric techniques (infrared, NMR, mass spectrometry).

EXAMPLE 1 : 3-(7-Methoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl)-1-phenyl-1H-1,4-dihydroquinolin-4-one :

Step A : *Diethyl N-N-diphenylaminomethylenemalonate* :

10 mmol of diethyl ethoxymethylenemalonate are added to 10 mmol of diphenylamine and the mixture is then heated at 140-150°C for 5 hours. After returning to ambient temperature, the solid that is formed is rinsed with 100 mL of diethyl ether and recrystallised from hexane to yield the expected product in the form of a brown solid.

Melting point : 146-148°C.

MS (EI, m/z) : 339.9 (M⁺).

Step B : *Ethyl 4-oxo-1-phenyl-1H-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate* :

13.3 g of polyphosphoric acid are added to 10 mmol of the compound obtained in the previous Step. The mixture (which gradually becomes liquid) is then heated at 150-160°C for 45 minutes and is then cooled to 90°C. After hydrolysis, the mixture is neutralised using 10 % NaOH solution to yield, after isolation, the expected product.

IR (NaCl plates, cm⁻¹) : 1733 (νC=O), 1610 (νC=C), 1645 (νC=O), 690 (νC-H(ar)).

MS (EI, m/z) : 293.3 (M⁺).

Step C : *4-Oxo-1-phenyl-1H-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylic acid* :

To 10 mmol of the compound obtained in the previous Step, dissolved in methanol, there are added 38 mL of 2M NaOH solution. The reaction mixture is then heated at reflux of the methanol for 10 hours and the solvent is then removed *in vacuo*. Water is added to the residue obtained and the mixture is then neutralised with 4M HCl solution. The grey solid obtained is washed with water and then dried to yield the expected product.

Melting point : 210-213°C.

IR (KBr, cm^{-1}) : 3320 ($\nu\text{OH}(\text{acid})$), 1733 ($\nu\text{C}=\text{O}$), 1610 ($\nu\text{C}=\text{C}$), 1645 ($\nu\text{C}=\text{O}$),
690 ($\nu\text{C}-\text{H}(\text{ar})$).

MS (EI, m/z) : 265.3 (M^+).

Step D : (2-Acetyl-5-methoxy)phenyl 4-oxo-1-phenyl-1H-1,4-dihydroquinoline-3-carboxylate :

10 mmol of the compound obtained in the previous Step are added to 20 mmol of thionyl chloride dissolved in dichloroethane. The reaction mixture is heated at reflux of the solvent for 2 hours and is then concentrated *in vacuo*, and the excess thionyl chloride is removed by distillation *in vacuo* with entrainment with dichloroethane, repeated several times.

10 The acid chloride thereby obtained (white solid) is added in small portions to 6.7 mmol of commercial 2-hydroxy-4-methoxyacetophenone dissolved in pyridine. After stirring for 12 hours under an inert atmosphere at ambient temperature, the reaction mixture is purified by chromatography on a silica column (eluant : $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$: 95/5) to yield the expected product in the form of a yellow powder.

15 Melting point : 137-139°C.

IR (KBr, cm^{-1}) : 2865 (νCH of OCH_3), 1740 ($\nu\text{C}=\text{O}$), 1655 ($\nu\text{C}=\text{O}$), 1590-1575 ($\nu\text{C}=\text{C}$).

MS (electrospray, m/z) : 413.4 (M^+).

Step E : 3-[3-(2-Hydroxy-4-methoxyphenyl)-1,3-dioxoprop-1-yl]-1H-1-phenyl-1,4-dihydroquinolin-4-one :

20 Under an inert atmosphere and at ambient temperature, 12 mmol of potassium *tert*-butanolate are slowly added to 10 mmol of the compound obtained in the previous Step, dissolved in a mixture of dimethylformamide and tetrahydrofuran (35/75). The reaction mixture is stirred for 2 hours and is then poured into a solution of 55 mL of water at 0°C containing 1.3 mL of 10 % hydrochloric acid. The precipitate obtained is filtered off,
25 rinsed with copious amounts of water and then dried. The solid obtained is purified by

chromatography on a silica column (eluant : CH₂Cl₂) to yield the expected product in the form of a keto-enol mixture.

Melting point : 228-230°C.

Step F : 3-(7-Methoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl)-1-phenyl-1H-1,4-dihydroquinolin-4-one :

To 10 mmol of the compound obtained in the previous Step, dissolved in 25 mL of glacial acetic acid, there are slowly added 25 mL of a solution of acetic acid containing 20 % sulphuric acid. A yellow precipitate is formed. After 2 hours 30 minutes at ambient temperature, the mixture is poured into iced water (4°C). The insoluble material is filtered off and rinsed with copious amounts of water to yield the expected product in the form of a white powder.

Melting point : 297°C.

IR (cm⁻¹) : 2825 (νOCH₃), 1750 (νC=O), 1675 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

MS (electrospray, m/z) : 396.1 (M⁺).

Elemental microanalysis :

	% C	% H	% N
<i>Calculated</i> :	72.63	4.63	3.39
<i>Found</i>	72.46	4.57	3.27

EXAMPLE 2 : 3-(7-Hydroxy-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl)-1-phenyl-1H-quinolin-4-one :

10 mmol of the compound of Example 1 are added, with stirring, under an inert atmosphere and protected from light, to 500 mmol of phenol dissolved in 214 mL of hydriodic acid (57 % aqueous solution). The heterogeneous reaction mixture is then heated at 160°C for 15 hours. The initially yellow solution turns orange. After returning to ambient temperature, the solution is poured onto ice, and the precipitate obtained is rinsed

with water and then with diethyl ether in order to remove the residual phenol, yielding, after recrystallisation, the expected product in the form of a yellow powder.

Melting point : 295-300°C (acetone)

IR (cm⁻¹) : 3280 (νOH), 1770 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

5 MS (electrospray, m/z) : 381.1 (M⁺).

Elemental microanalysis :

	% C	% H	% N
<i>Calculated</i> :	72.17	4.29	3.51
<i>Found</i> :	72.37	4.37	3.55

10 **EXAMPLE 3 : 3-(6-Methoxy-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl)-1-phenyl-1*H*-1,4-dihydroquinolin-4-one :**

The expected product is obtained according to the procedure described in Example 1 but replacing, in Step D, the 2-hydroxy-4-methoxyacetophenone by 2-hydroxy-5-methoxyacetophenone.

15 Melting point : 265°C.

IR (cm⁻¹) : 2830 (νOCH₃), 1740 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

MS (electrospray, m/z) : 396.1 (M⁺).

Elemental microanalysis :

	% C	% H	% N
20 <i>Calculated</i> :	72.63	4.63	3.39
<i>Found</i> :	72.74	4.46	3.36

EXAMPLE 4 : 3-(5-Methoxy-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl)-1-phenyl-1*H*-1,4-dihydroquinolin-4-one :

25 The expected product is obtained according to the procedure described in Example 1 but replacing, in Step D, the 2-hydroxy-4-methoxyacetophenone by 2-hydroxy-6-methoxyacetophenone.

Melting point : 271°C.

IR (cm⁻¹) : 2830 (νOCH₃), 1744 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

MS (electrospray, m/z) : 3961 (M⁺).

Elemental microanalysis :

5		% C	% H	% N
	Calculated :	72.63	4.63	3.39
	Found :	72.46	4.57	3.27

EXAMPLE 5 : 3-(5,7-Dimethoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl)-1-phenyl-1H-1,4-dihydroquinolin-4-one :

10 Step A : 2,4-Dimethoxy-6-hydroxyacetophenone :

14.5 mmol of K₂CO₃ are added, all at once, to 10 mmol of phloroacetophenone monohydrate dissolved in acetone. Under an inert atmosphere, 20 mmol of dimethyl sulphate are then added over a period of 30 minutes and the reaction mixture is heated at reflux of the acetone for 12 hours. After returning to ambient temperature, the mixture is
15 poured into water to yield a white suspension which is then filtered. The white powder obtained is washed and is then recrystallised from methanol to yield the expected product.

Melting point : 80-81°C (methanol).

Step B : 3-(5,7-Dimethoxy-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl)-1-phenyl-1H-1,4-dihydroquinolin-4-one :

20 The expected product is obtained according to the procedure described in Example 1 but replacing, in Step D, the 2-hydroxy-4-methoxyacetophenone by the compound obtained in Step A above.

Melting point : 282°C.

IR (cm⁻¹) : 2825 (νOCH₃), 1744 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

MS (electrospray, m/z) : 425.45 (M^+).

Elemental microanalysis :

	% C	% H	% N
<i>Calculated</i> :	70.42	4.77	3.16
5 <i>Found</i> :	70.33	4.76	3.26

EXAMPLE 6 : 3-(5-Hydroxy-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl)-1-phenyl-1*H*-quinolin-4-one :

The expected product is obtained according to the procedure described in Example 2, starting from the compound of Example 4.

10 Melting point : >300°C (acetone)

IR (cm^{-1}) : 3200 (νOH), 1770 ($\nu\text{C=O}$), 1635 ($\nu\text{C=O}$), 1570-1590 ($\nu\text{C=C}$).

MS (electrospray, m/z) : 381.1 (M^+).

Elemental microanalysis :

	% C	% H	% N
15 <i>Calculated</i> :	72.17	4.29	3.51
<i>Found</i> :	72.33	4.40	3.65

EXAMPLE 7 : 3-(5-Hydroxy-7-methoxy-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl)-1-phenyl-1*H*-quinolin-4-one :

11 mmol of BBr_3 (as a 1M solution in dichloromethane) are added over 15 minutes, under
 20 an inert atmosphere and protected from light, to 10 mmol of the compound of Example 5
 as a suspension in dichloromethane, resulting in the formation of a yellow precipitate. The
 reaction mixture is stirred vigorously at ambient temperature for 6 hours and is then cooled
 to 0°C. Ethanol is then added and the solution is concentrated *in vacuo*. The residue
 obtained is then poured into an aqueous alcoholic solution (50 %) and the mixture is then
 25 vigorously stirred for 10 minutes. The precipitate obtained is filtered off and rinsed with
 water and then with diethyl ether to yield, after recrystallisation, the expected product in
 the form of a beige powder.

Melting point : 295-296°C (acetone)

IR (cm⁻¹) : 3224 (νOH), 1780 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

MS (electrospray, m/z) : 411.41 (M⁺).

Elemental microanalysis :

	% C	% H	% N
Calculated :	72.99	4.16	3.40
Found :	72.70	4.10	3.45

EXAMPLE 8 : 3-(4-Oxo-4H-1-benzopyran-2-yl)-1-phenyl-1H-quinolin-4-one :

The expected product is obtained according to the procedure described in Example 1 but replacing, in Step D, the 2-hydroxy-4-methoxyacetophenone by acetophenone.

Melting point : 327-328°C.

MS (electrospray, m/z) : 365.4 (M⁺).

Elemental microanalysis :

	% C	% H	% N
Calculated :	78.89	4.14	3.83
Found :	78.60	4.10	3.60

EXAMPLE 9 : 3-[5,7-Dimethoxy-8-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phenyl-1H-1,4-dihydroquinolin-4-one :

Step A : 4-(2,4-Dimethoxy-6-hydroxy-5-methylcarbonylphenyl)-1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridine:

To 10 mmol of the compound obtained in Step A of Example 5, dissolved in glacial acetic acid, there are added, slowly so as not to exceed 25°C, 11.5 mmol of 1-methylpiperidin-4-one. When the addition is complete, a stream of hydrogen chloride gas is bubbled through for 1 hour 40 minutes, and the reaction mixture is then heated at a temperature between 95 and 100°C for 5 hours. The acetic acid is removed by distillation *in vacuo*, and the residual

oil is then taken up in water and extracted with diethyl ether. The aqueous phase is made basic by adding 40 % NaOH solution. The precipitate obtained is filtered off, rinsed with copious amounts of water and recrystallised from petroleum ether to yield the expected product.

5 Melting point : 143-144°C.

IR (KBr, cm⁻¹) : 3400-3200 (νOH), 2843 (νOCH₃), 1680 (νC=O), 1655 (νC=C).

MS (EI, m/z) : 291 (M⁺).

Step B : 3-[5,7-Dimethoxy-8-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridinyl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phenyl-1H-1,4-dihydroquinolin-4-one :

10 The expected product is obtained according to the procedure described in Example 1 but replacing, in Step D, the 2-hydroxy-4-methoxyacetophenone by the compound obtained in Step A above.

Melting point : 248-250°C (acetone).

IR (cm⁻¹) : 2835 (νOCH₃), 1755 (νC=O), 1675 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

15 MS (electrospray, m/z) : 520.6 (M⁺).

Elemental microanalysis :

	% C	% H	% N
Calculated :	73.28	5.10	5.22
Found :	73.83	5.42	5.38

20 **EXAMPLE 10** : 3-(5,7-Dihydroxy-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl)-1-phenyl-1H-1,4-dihydroquinolin-4-one :

The expected product is obtained according to the procedure described in Example 2, starting from the compound of Example 5.

Melting point : 365-368°C (acetone).

25 IR (cm⁻¹) : 3224 (νOH), 1780 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

MS (electrospray, m/z) : 397.4 (M^+).

Elemental microanalysis :

	% C	% H	% N
<i>Calculated</i> :	72.54	3.80	3.52
<i>Found</i> :	72.20	4.01	3.33

EXAMPLE 11 : Ethyl [2-(4-oxo-1-phenyl-1*H*-1,4-dihydroquinolin-3-yl)-4*H*-1-benzopyran-7-yloxy]acetate :

To 10 mmol of the compound of Example 2, suspended in acetone, there are slowly added 20 mmol of potassium carbonate and then 20 mmol of ethyl bromoacetate. The mixture is heated at reflux of the solvent for 2 hours 30 minutes and then, after returning to ambient temperature, is poured into water. The insoluble material obtained is filtered off and rinsed with copious amounts of water to yield the expected product in the form of a white solid.

Melting point : 330°C.

IR (cm^{-1}) : 1744 ($\nu\text{C=O}$), 1680 ($\nu\text{C=O}$), 1655 ($\nu\text{C=O}$), 1570-1590 ($\nu\text{C=C}$).

MS (electrospray, m/z) : 467.48 (M^+).

Elemental microanalysis :

	% C	% H	% N
<i>Calculated</i> :	71.94	4.53	3.00
<i>Found</i> :	71.70	4.77	3.40

EXAMPLE 12 : 3-[5,7-Dimethoxy-8-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl]-1-methyl-1*H*-1,4-dihydroquinolin-4-one :

Step A : Diethyl *N*-phenylaminomethylenemalonate :

The expected product is obtained according to the procedure described in Step A of Example 1, but replacing the diphenylamine by aniline.

Melting point : 46-48°C (hexane).

MS (EI, m/z) : 263 (M^+).

Step B : Diethyl N-methyl-N-phenylaminomethylenemalonate :

To 10 mmol of the compound obtained in the previous Step, dissolved in tetrahydrofuran, there are added, slowly (in small portions) and under an inert atmosphere, 12 mmol of 95 % NaH and then, dropwise, 30 mmol of iodomethane. The reaction mixture is then stirred, at ambient temperature and under an inert atmosphere, for 12 hours. 1 mL of methanol is added in order to neutralise the excess of sodium hydride. The solution is then concentrated *in vacuo*, and then water is added to the residual oil obtained. After extraction with dichloromethane, the combined organic phases are dried, filtered and concentrated under reduced pressure to yield the expected product in the form of a colourless oil.

MS (EI, m/z) : 276 (M^+).

Step C : 3-[5,7-Dimethoxy-8-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-methyl-1H-1,4-dihydroquinolin-4-one :

The expected product is obtained according to the procedure described in Steps B to F of Example 1 but replacing, in Step B, the compound obtained in Step A of Example 1 by the compound obtained in Step B above and replacing, in Step D, the 2-hydroxy-4-methoxyacetophenone by the compound obtained in Step A of Example 9.

Melting point : 289-291°C (acetone).

IR (cm^{-1}) : 2835 (νOCH_3), 1755 ($\nu\text{C=O}$), 1675 ($\nu\text{C=O}$), 1570-1590 ($\nu\text{C=C}$).

MS (electrospray, m/z) : 458.5 (M^+).

Elemental microanalysis :

	% C	% H	% N
<i>Calculated</i> :	70.73	5.72	6.11
<i>Found</i> :	70.25	5.48	5.78

EXAMPLE 13 : 3-[5,7-Dimethoxy-8-[1-(4-fluorobenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phenyl-1H-1,4-dihydroquinolin-4-one :

Step A : 1-(4-Fluorobenzyl)piperidin-4-one :

5 To 10 mmol of piperidin-4-one hydrochloride monohydrate and 20 mmol of triethylamine, dissolved in dichloromethane, there are slowly added 10 mmol of 4-fluorobenzyl chloride; the reaction mixture is then heated at reflux of the solvent for 48 hours, with vigorous stirring. After returning to ambient temperature, water is added and then, after separation of the phases, the organic phase is dried, filtered and concentrated *in vacuo* to yield the
10 expected product in the form of an orange oil.

MS (EI, m/z) : 207.2 (M^+).

Step B : 4-(3-Acetyl-4,6-dimethoxy-2-hydroxyphenyl)-1-(4-fluorobenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridine :

15 To 10 mmol of the compound obtained in Step A of Example 5, dissolved in glacial acetic acid, there are added, slowly so as not to exceed 25°C, 11 mmol of the compound obtained in Step A above. When the addition is complete, a stream of hydrogen chloride is passed through the solution for 2 hours, and the reaction mixture is then heated at a temperature between 95 and 100°C for 5 hours. The acetic acid is removed by distillation *in vacuo*, and then water is added to the residual oil obtained. After extraction with diethyl ether, the
20 aqueous phase is made basic using 40 % NaOH solution. The precipitate obtained is filtered off, rinsed with copious amounts of water and recrystallised from a mixture of ether / ethyl acetate (90 / 10) to yield the expected product in the form of a beige solid.

Melting point : 147-150°C.

IR (KBr, cm^{-1}) : 3400-3200 (νOH), 2871 (νCH of OCH_3), 1633 ($\nu\text{C=O}$), 1655 ($\nu\text{C=C}$),
25 1350-1100 ($\nu\text{C-F}$).

MS (EI, m/z) : 385.4 (M^+).

Step C : 3-[5,7-Dimethoxy-8-[1-(4-fluorobenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phenyl-1H-1,4-dihydroquinolin-4-one :

The expected product is obtained according to the procedure described in Example 1, but replacing, in Step D, the 2-hydroxy-4-methoxyacetophenone by the compound obtained in Step B above.

Melting point : 218-219°C (acetone).

IR (cm⁻¹) : 2835 (νOCH₃), 1755 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

MS (electrospray, m/z) : 614.66 (M⁺).

EXAMPLE 14 : 3-[5,7-Dihydroxy-8-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phenyl-1H-1,4-dihydroquinolin-4-one :

10 mmol of the compound of Example 9 are dispersed in pyridinium chloride; the mixture is then heated at 180°C, in a sealed tube, for 12 hours. After cooling to 100°C, the reaction mixture is then poured into water and the pH is adjusted to 7-8 using 10 % sodium hydrogen carbonate solution (the pH is initially 1). The insoluble material is separated off by filtration and rinsed with water to yield the expected product.

Melting point : >250°C.

IR (cm⁻¹) : 3330 (νOH), 1785 (νC=O), 1665 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

MS (electrospray, m/z) : 492.5 (M⁺).

Elemental microanalysis :

	% C	% H	% N
<i>Calculated</i> :	72.94	5.12	5.87
<i>Found</i> :	73.16	4.91	5.69

EXAMPLE 15 : 3-[5,7-Dimethoxy-8-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phenyl-1H-1,4-dihydroquinolin-4-one :

The expected product is obtained according to the procedure described in Examples B to C of Example 13 but replacing, in Step B, the compound obtained in Step A of Example 13 by 1-benzylpiperidin-4-one.

Melting point : 248-249°C (acetone).

IR (cm⁻¹) : 2830 (νCH of OCH₃), 1765 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

MS (electrospray, m/z) : 596.9 (M⁺).

Elemental microanalysis :

	% C	% H	% N
<i>Calculated :</i>	76.49	5.41	4.69
<i>Found :</i>	76.06	5.03	4.93

EXAMPLE 16 : 3-[5,7-Dihydroxy-8-(1-benzyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phenyl-1H-1,4-dihydroquinolin-4-one :

The expected product is obtained according to the procedure described in Example 14, starting from the compound of Example 15.

Melting point : 230-231°C (acetone).

IR (cm⁻¹) : 3340 (νOH), 1752 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

MS (electrospray, m/z) : 568.6 (M⁺).

Elemental microanalysis :

	% C	% H	% N
<i>Calculated :</i>	76.04	4.96	4.93
<i>Found :</i>	76.39	5.41	5.22

EXAMPLE 17 : 3-[5,7-Dihydroxy-8-[1-(4-fluorobenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phenyl-1H-1,4-dihydroquinolin-4-one :

The expected product is obtained according to the procedure described in Example 14,
starting from the compound of Example 13.

Melting point : 197-198°C (acetone).

IR (cm⁻¹) : 3245 (νOH), 1775 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

MS (electrospray, m/z) : 586.6 (M⁺).

Elemental microanalysis :

	% C	% H	% N
Calculated :	73.71	4.64	4.78
Found :	73.20	4.28	4.34

EXAMPLE 18 : 3-[5,7-Dimethoxy-8-[1-(4-methoxybenzyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phenyl-1H-1,4-dihydroquinolin-4-one :

The expected product is obtained according to the procedure described in Example 13 but replacing, in Step A, the 4-fluorobenzyl chloride by 4-methoxybenzyl chloride.

Melting point : 232-235°C (acetone).

IR (cm⁻¹) : 2845 (νOCH₃), 1750 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

MS (electrospray, m/z) : 626.7 (M⁺).

EXAMPLE 19 : 3-[5,7-Dimethoxy-8-(1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phenyl-1H-1,4-dihydroquinolin-4-one :

To 10 mmol of the compound of Example 18 suspended in glacial acetic acid there is added, under an inert atmosphere, 0.9 mg of Pd/C (10 % by weight). The reaction mixture is heated at 70°C and stirred under an atmosphere of hydrogen at atmospheric pressure for

5 hours. The reaction mixture is then filtered over Celite and then washed with methanol. The solvents are removed by distillation *in vacuo*. Water pH-adjusted to 8-9 is added to the residue obtained. Extraction with the mixture CH₂Cl₂ / MeOH (90/10) yields the expected product in the form of a white solid.

5 Melting point : 251-253°C (diethyl ether / acetone).

IR (cm⁻¹) : 3387 (νN-H), 2880 (νOCH₃), 1780 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

MS (electrospray, m/z) : 506.5 (M⁺).

Elemental microanalysis :

	% C	% H	% N
10 <i>Calculated</i> :	73.50	5.17	5.53
<i>Found</i> :	73.12	5.58	4.98

EXAMPLE 20 : 3-[5,7-Dimethoxy-8-(1-isopropyl-1,2,5,6-tetrahydropyridinyl)-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phenyl-1H-1,4-dihydroquinolin-4-one :

15 The expected product is obtained according to the procedure described in Examples B to C of Example 13 but replacing, in Step B, the compound obtained in Step A of Example 13 by N-isopropylpiperidin-4-one.

Melting point : 248-249°C (acetone).

IR (cm⁻¹) : 2850 (νOCH₃), 1755 (νC=O), 1650 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

MS (electrospray, m/z) : 548.6 (M⁺).

20 Elemental microanalysis :

	% C	% H	% N
<i>Calculated</i> :	74.43	5.88	5.11
<i>Found</i> :	73.78	5.23	5.78

EXAMPLE 21 : 3-[7-(4-Bromobenzyloxy)-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phenyl-1H-quinolin-4-one :

The expected product is obtained according to the procedure described in Example 11, starting from the compound of Example 2 but replacing the ethyl bromoacetate by 4-bromobenzyl chloride.

IR (cm⁻¹) : 1744 (νC=O), 1655 (νC=O), 1570-1590 (νC=C).

MS (electrospray, m/z) : 549.4 (M⁺).

Elemental microanalysis :

	% C	% H	% N
10 <i>Calculated :</i>	67.65	3.66	2.54
<i>Found :</i>	66.95	4.21	2.44

EXAMPLE 22 : 3-[5,7-Dimethoxy-8-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phenyl-1H-1,4-dihydroquinolin-4-one :

15 The expected product is obtained according to the procedure described in Example 13 but replacing, in Step A, the 4-fluorobenzyl chloride by 2-chloro-N,N-dimethylethylamine.

EXAMPLE 23 : 3-[5,7-Dihydroxy-8-[1-(2-dimethylaminoethyl)-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl]-4-oxo-4H-1-benzopyran-2-yl]-1-phenyl-1H-1,4-dihydroquinolin-4-one :

20 The expected product is obtained according to the procedure described in Example 2, starting from the compound of Example 22.

PHARMACOLOGICAL STUDY OF COMPOUNDS OF THE INVENTION

EXAMPLE 24 : *In vitro* study of the cytotoxicity due to compounds of the invention

Eleven cell lines from cancers of different origins and sites (lung, breast, prostate, colon, blood, bladder, skin, ovary, brain) are cultured in order to study the various compounds in comparison to the reference substance.

The cells are incubated for 96 hours with various concentrations of compounds of the invention.

The *in vitro* cytotoxic activity is determined by the MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] test as described by Carmichael in Cancer Res. - 1987 ; 47 (4) : 936-942.

The activity is expressed in terms of the IC₅₀, that is to say the concentration which inhibits proliferation of the tumour cells by 50 %.

In this model, the compounds of the invention have an intrinsic cytotoxic activity with respect to one or more tumour cell lines.

By way of example, the compound of Example 9 has cytotoxic activity with respect to 8 of the 11 lines tested (IC₅₀ values of from 2 to 10 µM depending on the cell line used).

The compound of Example 14 has IC₅₀ values of from 0.05 to 0.25 µM with respect to 5 of the 11 lines tested.

EXAMPLE 25 : Synergistic effect, *in vitro*, of compounds of the invention in combination with known anti-cancer agents

Three cell lines which are sensitive to three anti-cancer agents are used : breast cancer cells in association with treatment with tamoxifen (TXL), lung cancer cells in association with treatment with cisplatin (CDDP), and colon cancer cells in association with treatment with SN38, a metabolite of CPT-11 (irinotecan).

The tumour cells are incubated for 96 hours together with five different concentrations of each of the compounds of the invention and five concentrations of each of the anti-cancer agents in association.

The *in vitro* cytotoxic activity is determined by the MTT test described in Example 24.

5 Analysis of the data is carried out according to the method of Chou and Talabay, published in Trends Pharmaceutical Sci. - 1983 ; 4 : 450.

The compounds of the invention show a synergistic effect with the different anti-cancer agents tested, that is to say they reinforce the cytotoxic activity of the anti-cancer agent administered simultaneously.

10 By way of example, the compounds of Examples 14 and 16 show a synergistic effect both with paclitaxel and with cisplatin.

EXAMPLE 26 : Apoptotic effect of compounds of the invention

Apoptosis is a natural mechanism which allows the human body to rid itself of abnormal cells such as cancerous cells.

15 Study of the pro-apoptotic effects of compounds of the invention is carried out on a prostate cancer line (LN CaP). The cells were incubated for periods ranging from 8 to 96 hours at the IC₅₀ concentration.

The TUNEL test was then carried out according to the method described by Sgonc in Trends Genetics - 1994 ; 10 : 41.

20 The compounds of the invention are capable of bringing about apoptosis, the maximum intensity of which occurs at different times depending on the compounds.

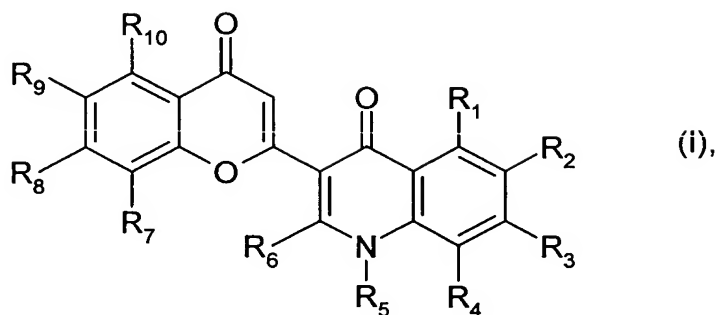
The compounds of the invention differ from previously described substances in their ability to bring about apoptosis earlier. By way of example, very high apoptosis is brought about early (8 hours) by the compound of Example 6.

EXAMPLE 27 : Pharmaceutical composition

5	Preparation formula for 1000 tablets each containing 10 mg of active ingredient	
	Compound of Example 9	10 g
	Hydroxypropyl cellulose	2 g
	Wheat starch.....	10 g
	Lactose	100 g
10	Magnesium stearate.....	3 g
	Talc.....	3 g

CLAIMS

1. Compound of formula (I) :



wherein :

- 5 • R₁, R₂, R₃, R₄, R₆, R₈, R₉ and R₁₀, which may be the same or different, each represent a group selected from hydrogen, hydroxy, linear or branched (C₁-C₆)alkoxy, linear or branched (C₁-C₆)alkyl, arylalkoxy in which the alkoxy group is linear or branched (C₁-C₆), and alkoxycarbonylalkoxy in which each of the alkoxy groups is linear or branched (C₁-C₆),
- 10 • R₅ represents a group selected from linear or branched (C₁-C₆)alkyl, aryl and heteroaryl,
- R₇ represents a group selected from hydrogen, hydroxy, linear or branched (C₁-C₆)alkoxy, linear or branched (C₁-C₆)alkyl and (C₃-C₇)cycloalkyl, or R₇ represents a nitrogen-containing or oxygen-containing heterocycle,

15 optical isomers thereof when they exist, addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid and hydrates and solvates thereof,

an aryl group being understood to be phenyl, biphenyl, naphthyl or tetrahydronaphthyl, each of those groups being optionally substituted by one or more identical or different atoms or groups selected from halogen atoms and linear or branched (C₁-C₆)alkyl groups,

hydroxy groups, linear or branched (C₁-C₆)alkoxy groups, linear or branched (C₁-C₆)polyhaloalkyl groups, amino groups (optionally substituted by one or two linear or branched (C₁-C₆)alkyl groups), nitro groups and (C₁-C₂)alkylenedioxy groups,

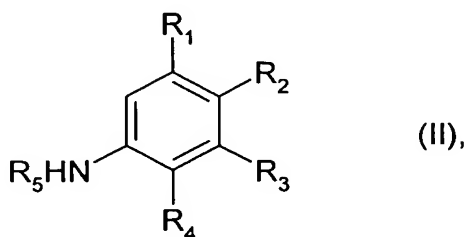
5 a heteroaryl group being understood to be a 5- to 12-membered group which either is monocyclic and aromatic or is bicyclic with at least one of the rings being of aromatic character and which contains one, two or three hetero atoms selected from oxygen, nitrogen and sulphur, it being understood that the heteroaryl group may be optionally substituted by one or more identical or different atoms or groups selected from halogen atoms and linear or branched (C₁-C₆)alkyl groups, hydroxy groups, linear or branched
10 (C₁-C₆)alkoxy groups, linear or branched (C₁-C₆)polyhaloalkyl groups and amino groups (optionally substituted by one or two linear or branched (C₁-C₆)alkyl groups),

a nitrogen-containing heterocycle being understood to mean a saturated or unsaturated, 5- to 7-membered monocyclic group containing a nitrogen atom and optionally substituted by one or more groups selected from hydroxy, linear or branched (C₁-C₆)alkoxy, linear or
15 branched (C₁-C₆)alkyl, aryl-(C₁-C₆)alkyl in which the alkyl moiety is linear or branched and amino-(C₁-C₆)alkyl in which the alkyl moiety is linear or branched and in which the amino group is optionally substituted by one or two linear or branched (C₁-C₆)alkyl groups,

an oxygen-containing heterocycle being understood to mean a saturated or unsaturated, 5- to 7-membered monocyclic group containing an oxygen atom and optionally substituted by one or more groups selected from hydroxy, linear or branched (C₁-C₆)alkoxy, linear or
20 branched (C₁-C₆)alkyl, aryl-(C₁-C₆)alkyl in which the alkyl moiety is linear or branched and amino-(C₁-C₆)alkyl in which the alkyl moiety is linear or branched and in which the amino group is optionally substituted by one or two linear or branched (C₁-C₆)alkyl
25 groups.

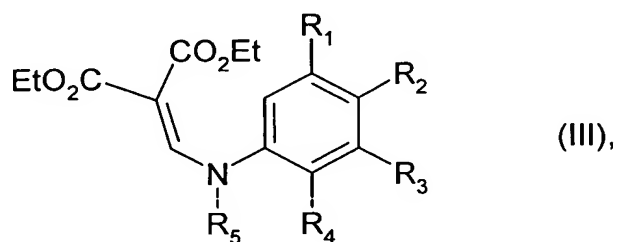
2. Compound of formula (I) according to claim 1, wherein R₅ represents an aryl group.

3. Compound of formula (I) according to either claim 1 or claim 2, wherein R₇ represents a hydrogen atom.
4. Compound of formula (I) according to either claim 1 or claim 2, wherein R₇ represents an optionally substituted nitrogen-containing heterocycle.
5. Compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 4, wherein R₅ represents a phenyl group and R₇ represents a hydrogen atom or a substituted 1,2,3,6-tetrahydro-4-pyridyl group.
6. Compound of formula (I) according to claim 1, which is 3-(5-hydroxy-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl)-1-phenyl-1*H*-quinolin-4-one.
7. Compound of formula (I) according to claim 1, which is 3-[5,7-dimethoxy-8-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl]-1-phenyl-1*H*-1,4-dihydroquinolin-4-one.
8. Compound of formula (I) according to claim 1, which is 3-(5,7-dihydroxy-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl)-1-phenyl-1*H*-1,4-dihydroquinolin-4-one.
9. Compound of formula (I) according to claim 1, which is 3-[5,7-dihydroxy-8-(1-methyl-1,2,5,6-tetrahydropyridin-4-yl)-4-oxo-4*H*-1-benzopyran-2-yl]-1-phenyl-1*H*-1,4-dihydroquinolin-4-one.
10. Process for the preparation of compounds of formula (I) according to claim 1, characterised in that a compound of formula (II) :



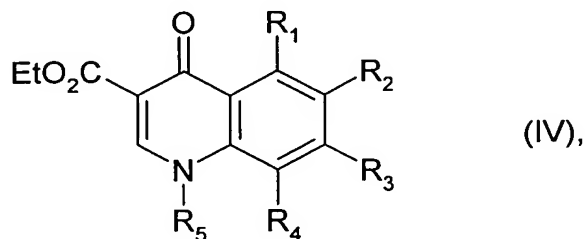
wherein R_1 , R_2 , R_3 , R_4 and R_5 are as defined for formula (I),

is reacted with diethyl ethoxymethylenemalonate to yield the compound of formula (III) :



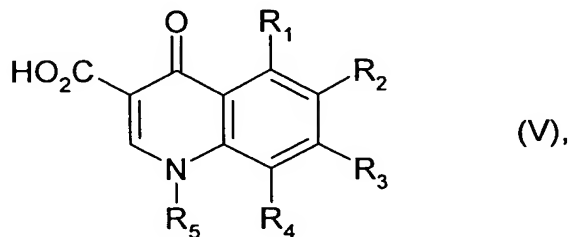
wherein R_1 , R_2 , R_3 , R_4 and R_5 are as defined hereinbefore and Et represents an ethyl group,

which is cyclised under acid conditions to yield the compound of formula (IV) :



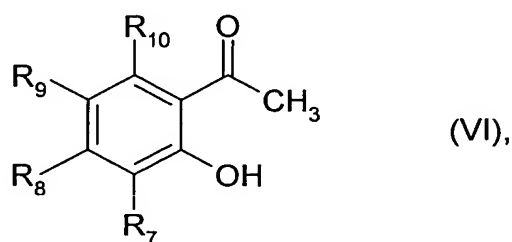
wherein R_1 , R_2 , R_3 , R_4 and R_5 and Et are as defined hereinbefore,

which is hydrolysed to yield the compound of formula (V) :



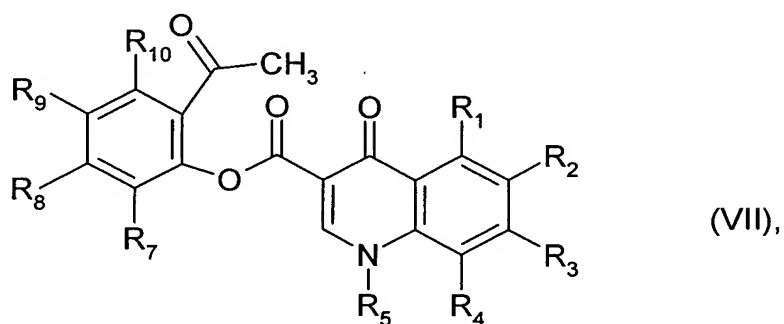
wherein R_1 , R_2 , R_3 , R_4 and R_5 are as defined hereinbefore,

which is converted by the action of thionyl chloride into an acid chloride, which is then reacted with the compound of formula (VI) :



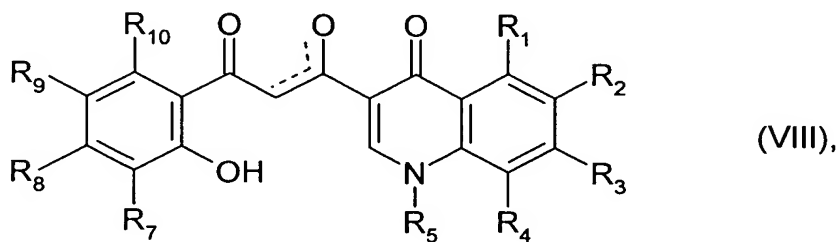
5 wherein R_7 , R_8 , R_9 and R_{10} are as defined for formula (I),

to yield the compound of formula (VII) :




wherein R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 and R_{10} are as defined hereinbefore,

which is subjected to the action of a base to yield the compound of formula (VIII) :



wherein R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 and R_{10} are as defined hereinbefore,

and  indicates that the compound is obtained, depending on the molecules involved, in the form of a keto-enol mixture,

5 which is then subjected to acid conditions to yield the compound of formula (I), which is purified, if necessary, according to a conventional purification technique, which is separated, if necessary, into its optical isomers according to a conventional separation technique and which is converted, if desired, into their addition salts with a pharmaceutically acceptable acid.

10 11. Pharmaceutical composition comprising as active ingredient a compound according to any one of claims 1 to 9, in combination with one or more inert, non-toxic, pharmaceutically acceptable carriers.

12. Pharmaceutical composition according to claim 11, for use as an anti-cancer medicament.

INPI

National
Institute for
Industrial Property

Received on 08/07/02

PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE
Intellectual Property Code - Book VI

cerfa
No. 11235*02

PATENTS DEPARTMENT
26bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Telephone: 01 53 04 53 04
Facsimile: 01 42 93 59 30

DECLARATION OF INVENTORSHIP**Page No. 1 / 2**

(if the applicant is not the inventor or not the only inventor)

This form is to be completed legibly in black ink DB 113 W /260899

Your references for this file (optional)		37218	
NATIONAL REGISTRATION NO.		0207536	
TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) New 3-(4-oxo-4H-chromen-2-yl)-(1H)-quinolin-4-one compounds, a process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them.			
APPLICANT(S): LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNATE(S) AS INVENTOR(S) : (Indicate at the top right-hand side "Page No. 1/1". If there are more than three inventors, use an identical form and number each page indicating the total number of pages).			
Surname		BRION	
Forenames		Jean-Daniel	
Address	Street	76, rue du Château	
	Postal code and town	95320	SAINT LEU LA FORET (France)
Belonging company (optional)			
Surname		ISRAEL	
Forenames		Lucien	
Address	Street	36, rue Mont Thabor	
	Postal code and town	75001	PARIS (France)
Belonging company (optional)			
Surname		LE RIDANT	
Forenames		Alain	
Address	Street	47-47 bis, boulevard du Commandant Charcot	
	Postal code and town	92200	NEUILLY SUR SEINE (France).
Belonging company (optional)			
DATE AND SIGNATURE(S) OF THE APPLICANT(S) OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory) Courbevoie, 4th July 2002 (signature) Cathy GIUDICELLI Patent Engineer			

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.

Received on 08/07/02

INPI

National
Institute for
Industrial Property

**PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE**
Intellectual Property Code - Book VI

cerfa
No. 11235*02

PATENTS DEPARTMENT
26bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Telephone: 01 53 04 53 04
Facsimile: 01 42 93 59 30

DECLARATION OF INVENTORSHIP

Page No. 2 / 2

(if the applicant is not the inventor or not the only inventor)

This form is to be completed legibly in black ink DB 113 W /260899

Your references for this file (optional)		37218	
NATIONAL REGISTRATION NO.		0207536	
TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) New 3-(4-oxo-4H-chromen-2-yl)-(1H)-quinolin-4-one compounds, a process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them.			
APPLICANT(S): LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE			
DESIGNATE(S) AS INVENTOR(S) : (Indicate at the top right-hand side "Page No. 1/1". If there are more than three inventors, use an identical form and number each page indicating the total number of pages).			
Surname		HARPEY	
Forenames		Catherine	
Address	Street	135, rue du Ranelagh	
	Postal code and town	75016	PARIS (France)
Belonging company (optional)			
Surname		RABHI	
Forenames		Chérif	
Address	Street	163, rue de Paris	
	Postal code and town	93260	LES LILAS (France)
Belonging company (optional)			
Surname		KALOUN	
Forenames		El Bachir	
Address	Street	43, avenue de la Belle Heaumière	
	Postal code and town	95800	CERGY SAINT CHRISTOPHE (France)
Belonging company (optional)			
DATE AND SIGNATURE(S) OF THE APPLICANT(S) OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory) Courbevoie, 4th July 2002 (signature) Cathy GIUDICELLI Patent Engineer			

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.